Aus der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. J. Hammerstein)
an der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
(Direktor: Prof. Dr. H. Lax)

INTRAPARTALER BLUTVERLUST UND STRESS–SYNDROM

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von ROLF–BERNHARD DOTTKE aus Berlin

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547025_0067

Aus der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. J. Hammerstein)
an der Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
(Direktor: Prof. Dr. H. Lax)

INTRAPARTALER BLUTVERLUST UND STRESS–SYNDROM

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin
vorgelegt von ROLF–BERNHARD DOTTKE aus Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Prof.Dr.J.Hammerstein
Koreferent: Prof. Dr. med. E. Saling
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Fuchs

gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

promoviert am: 4.IX.72

In ehrendem Gedenken
meinem früh verstorbenen Vater gewidmet

ÜBERSICHT

	Seite
EINLEITUNG	1-14
Zur Physiologie der Nebennierenrindenfunktion	1
Vorbemerkungen zur methodischen Erfassung der Nebennierenrindenfunktion	3
Allgemeines Adaptationssyndrom	4
Stressreaktion auf operative Eingriffe	5
Kurze Zusammenfassung: Schwangerschaft und Nebennierenrinde	6
Stressreaktion nach vaginaler Geburt	8
Stressreaktion auf Kaiserschnittoperationen	9
Zur Frage der Stressreaktion auf einen höheren Blutverlust	10
Zur Glucocorticoidtherapie nach Operationen und bei schweren Blutungen	11
FRAGESTELLUNG	14
MATERIAL	15
METHODISCHER TEIL	16-30
Prinzip der Methode	16
Reagentien und Apparate	18
Arbeitsgang der Methode	19
Zur Methodik	21
Zuverlässigkeitskriterien der Methode	22
Interpretation und Vergleich mit anderen Methoden	24
Normalwerte bei gesunden, nichtschwangeren Frauen	28
Statistische Berechnungen	28
ERGEBNISSE	31-42
Zusammenfassung und graphische Darstellung der Ergebnisse	39
DISKUSSION	43-46
ZUSAMMENFASSUNG	47/48
LITERATURÜBERSICHT	49-63

EINLEITUNG

Zur Physiologie der Nebenierenrindenfunktion (69)(137)

Morphologie und Sekretion:

Bekanntlich ist die Nebennierenrinde (NNR) des Menschen dreischichtig gegliedert: In der breiten, mittleren Zona fasciculata werden Glucocorticoide, in der schmalen subcapsulären Zona glomerulosa Mineralocorticoide gebildet. Die Synthese von Androgenen und Vorstufen der Gluco- und Mineralocorticoide erfolgt in der zentralen Zona reticularis. Gluco- und Mineralocorticoide besitzen eine lebenserhaltende Funktion, nicht jedoch die Androgene.

Glucocorticoide:

Die wichtigsten, bioaktiven Glucocorticoide beim Menschen sind Cortisol und Corticosteron (Cortison ist nur Zwischenprodukt der Synthese). Das Cortisol ist von beiden nicht nur das stärker wirksame, sondern es wird auch in weitaus größerer Menge gebildet (70% der NNR-Gesamtsekretion, etwa 20-30mg täglich)(Corticosteron: 15%/ 0,8-2mg täglich).
Glucocorticoide fördern in der Leber die Gluconeogenese (Anstieg des Leberglykogens und der Blutglucose bei Absinken des Leberproteins), sie wirken antiphlogistisch (Hemmung des Fibroblasten- und Epithelgewebswachstums). Das thymolymphatische Gewebe wird gehemmt, die Salzsäure-Pepsin-Sekretion der Magenschleimhaut und die Kapillarresistenz werden gesteigert, die Blutgerinnung durch Anstieg der Thrombozyten gefördert, die periphere Noradrenalinwirkung verstärkt. Diagnostisch wichtig ist auch das Absinken der eosinophilen Granulozyten im Blutplasma unter Cortisolwirkung. Außerdem sei ein gewisser psychotroper Effekt (gesteigerte Erregbarkeit des Zentralnervensystems) hervorgehoben. Gewisse Wirkungen des Cortisols sind durch Einwirkung auf Fermente des Bindegewebsstoffwechsels und der Gluconeogenese erklärbar.

Mineralocorticoide und Androgene:

Prophlogistisch wirksame (123) Mineralocorticoide sind beim Menschen Aldosteron und Cortexon (11-Desoxycorticosteron). Während Cortexon nur in Spuren gebildet wird, beträgt die Aldosteronsekretionsrate etwa 1-2% der NNR-Gesamtsekretion (etwa 0,2mg täglich). Trotz dieser gering erscheinenden Menge gehört Aldosteron (neben Insulin und Parathormon) zu den "absolut lebensnotwendigen" Hormonen, deren Sekretion grundsätzlich hypophysenunabhängig reguliert wird. Für das Aldosteron besteht ein Regulationsmechanismus über das Extrazellulärvolumen, den Kalium-Natrium-Haushalt und die Nierendurch-

blutung (Aldosteron/Renin-Angiotensin-System, Beziehungen zum Adiuretin).
Die androgene Sekretion (wichtigste Substanzen: Androstendion und Dehydroisoandrosteron) bewirkt neben relativ schwacher androgener Aktivität im wesentlichen eine Steigerung der Proteinsynthese mit positiver Stickstoffbilanz.

Zentrale Stimulation und Rückkopplungsmechanismus:

Das in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildete adrenocorticotrope Hormon (ACTH) stimuliert als zentrale Reglersubstanz die glucocorticoide Sekretion der NNR (morphologisches Äquivalent: "Progressive Transformation" der Zona fasciculata). Die ACTH-Sekretion selbst wird durch ein im Hypothalamus gebildetes Hormon, das CRF (corticotropin releasing factor) gesteuert. Zwischen CRF-ACTH-Sekretion einerseits und peripherer Cortisolsekretion andererseits besteht ein negativer Rückkopplungseffekt. Der Sollwert für dieses Reglersystem liegt bei einer Plasmakonzentration des aktiven Cortisols von 6-15 µg%. Ein vom Hypothalamus gesteuerter Tagesrhythmus bewirkt eine Maximalsekretion der NNR in den Morgenstunden und eine starke Drosselung etwa um Mitternacht. Unspezifische Schädigungen des Organismus können durch Vermittlung vegetativ-nervöser Impulse Zwischenhirnaktivität und ACTH-Sekretion je nach einwirkender Intensität wesentlich steigern (siehe Stress-Syndrom S.4).

Metabolismus der Glucocorticoide:

Im Blutplasma und Harn liegen die Glucocorticoide einerseits in freier, andererseits in konjugierter Form vor (69).
Freie Corticosteroide können durch Albumine und Globuline des Blutplasmas reversibel gebunden werden (31)(32). 90-95% des freien Plasmacortisols sind an ein spezifisches α_1-Globulin (ein Glykoprotein) gebunden, das eine hohe Affinität und Bindungskapazität für Cortisol besitzt und deshalb "Transcortin" genannt wurde (31)(69)(114)(126); 5-22% sind nicht-eiweißgebunden (ultrafiltrierbar)(93)(117). Da nur das nicht-eiweißgebundene Cortisol Kapillar- und Zellwände durchdringen kann (31)(36)(134), nimmt man an, daß nur dieses biologisch wirksam ist (extravasales Cortisol), das eiweißgebundene dagegen inaktiv (36)(69)(93)(114)(126).
Der Abbau der Glucocorticoide durch Hydrierung und Konjugation (mit Glucuron- und Schwefelsäure) erfolgt hauptsächlich in der Leber (69). Die bioinaktiven, konjugierten und hydrierten Steroide sind leicht wasserlöslich und durch die Niere eliminierbar (69), ihre Clearance liegt bedeutend höher als die der originären Hormone (25)(31)(85). Freies Cortisol wird zu 80-90% in der Niere reabsorbiert und nur in geringer Menge im Harn ausgeschieden (69)(117); die Eiweißbindung des Cortisols bedingt eine Hemmung der Nierenausscheidung (69).
Die Halbwertzeit von exogenem (intravenös injiziertem) Cortisol beträgt 80-110 Minuten, die Umsetzungszeit (vollständiger Ersatz durch endogenes Cortisol) nur 26 Minuten (69).

Vorbemerkungen zur methodischen Erfassung der NNR-Funktion

Die NNR-Aktivität kann durch quantitative, biologische oder chemische Bestimmung der Glucocorticoide und ihrer Metaboliten in Blutplasma und Harn erfaßt werden (69).

Biologische Methoden

Antiphlogistische Aktivität:
Iritistest, Baumwollgranulomtest, Rattenpfotenoedemtest nach Dextran
Gluconeogenese: Rattenleberglykogentest
Thorn-Test ("Eosinophilensturz"):
Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blutplasma vor und nach exogener ACTH-Stimulation

Chemische Methoden

Blutplasma und Harn:
Porter-Silber-Chromogene
11-Hydroxycorticosteroide (11-OHCS)(fluorometrisch)
Cortisol (Proteinbindungsmethoden)
Harn:
17-ketogene Steroide (17-KGS)
Totale 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS)

Weitere Hinweise zu den wichtigsten chemischen Nachweisverfahren sind im methodischen Teil der Arbeit S.24 zu ersehen. Zum Verständnis sei hier außerdem eine Übersicht über die Fraktionen der Porter-Silber-Chromogene und des Cortisols in Blutplasma und Harn vorangestellt (S.4)(vergleiche auch Glucocorticoidmetabolismus S.2). Obwohl auf die NNR-Funktion in der Schwangerschaft später nur kurz eingegangen werden soll (siehe S.6), ist eine klare Trennung der verschiedenen Fraktionen besonders wichtig zur Einarbeitung in die zahlreichen Untersuchungen über dieses Thema.
In der Literatur werden häufig eiweißgebundene und nichteiweißgebundene Fraktion zusammen als "freie Fraktion" bezeichnet, denn früher unterschied man nur zwischen freien und konjugierten Steroiden. Eigentlich dürfte nur das nichteiweißgebundene, biologisch aktive Cortisol als "freies Cortisol" bezeichnet werden (entsprechend "freie Porter-Silber-Chromogene"). Dies hat sich nicht durchgesetzt und kann zu Unklarheiten führen.

I. Freie Fraktion:

Freies Cortisol
Freie Porter-Silber-Chromogene

1. Eiweißgebundene, bioinaktive Fraktion (nur im Blutplasma, keine Harnausscheidung bei Nierengesunden)

2. Nichteiweißgebundene, bioaktive Fraktion (überwiegend im Blutplasma, dagegen nur relativ geringe Harnausscheidung)

II. Konjugierte Fraktion

(Leberkonjugation, Nierenelimination; in großer Menge im Harn, in weit geringerer Menge aber auch im Blutplasma nachweisbar)

Allgemeines Adaptationssyndrom

Als Sonderfall der NNR-Regulation hat das allgemeine Adaptationssyndrom nach Selye (123)(124) zu gelten, bei dessen Existenz der zuvor genannte negative Rückkopplungseffekt in bestimmten Phasen außer Kraft gesetzt wird. Dieses Syndrom als Reaktion auf unspezifische Schädigungen des Organismus ("Stressoren") verläuft in drei Phasen: Alarmphase, Resistenz- oder Adaptationsphase, Erschöpfungsphase.

Alarmphase:

In der Alarmphase wird die NNR hyperämisch, sie entleert ihre Hormonspeicher in das Blut: Entspeicherung und verstärkte glucocorticoide Sekretion der NNR. In mehr oder minder starkem Ausmaß kommt es gleichzeitig zu thymolymphatischer Involution und gastrointestinaler Ulzeration (Trias der Alarmphase). Weiterhin sind ein allgemeiner Gewebsabbau (Eiweißkatabolismus) und Blutbildveränderungen (Eosinopenie, Lymphopenie, Granulozytose) charakteristisch. Auch Zyklusstörungen und Genitalatrophie ("Stress-Anoestrus") können hinzutreten. Selye nennt die glucocorticoiden NNR-Hormone auch "adaptive Hormone" und die NNR-Aktivierung in der Alarmphase eine "sinnvolle Reaktion zur Überwindung einer unspezifischen Schädigung" (Dämpfung der allgemeinen und lokalen Entzündungsbereitschaft).

Adaptationsphase:

Bei weiterer Einwirkung des Stressors speichert die NNR wieder Steroide, ihre Hormondepots werden aufgefüllt, sie wird hyperplastisch. Die je nach Intensität der Belastung ausgelöste glucocorticoide Hypersekretion besteht weiter. Die Veränderungen der Alarmphase sind jedoch rückläufig, bei jetzt wieder intaktem negativen Rückkopplungseffekt ist eine Anpassung an eine erforderliche Sekretion erreicht (Phase der NNR-Hyperplasie)(Abwehr und Überwindung der Schädigung nach Selye).

Erschöpfungsphase:

Eingeleitet durch kurzdauernde, starke Aktivierung der NNR und gleichartigen Veränderungen wie in der Alarmphase, kommt es zunehmend trotz starker endogener ACTH-Stimulation zur Erschöpfung der Sekretion (relative NNR-Insuffizienz). Bei völligem Versagen der Adaptation an unspezifische Belastungen kann es zum Tod des Individuums kommen (absolute NNR-Insuffizienz, "exogene Addison-Krise").

Als "Stressoren" gelten nach Selye (123)(124): Infektionen und Intoxikationen, Verletzungen, akute Erkrankungen (Herzinfarkt, Lungenembolie), Strahlenexposition, chronische Erkrankungen, seelische Belastungen, schwere körperliche Anstrengungen (Geburt), Operationen. Ein Stress-Syndrom soll auch durch einen starken Blutverlust ausgelöst werden können (124).
Als "Stressreaktion" wird die in Alarm- und Erschöpfungsphase auftretende Steigerung der NNR-Aktivität bezeichnet. Allerdings kann ein Anstieg der Glucocorticoide in Blutplasma und Harn nicht immer ohne weiteres auf eine erhöhte NNR-Sekretion bezogen werden (siehe Schwangerschaft und NNR - Transcortin - S.8).

Stressreaktion auf operative Eingriffe

Nach operativen Eingriffen erfolgt im Blutplasma ein starker, signifikanter Anstieg der freien Porter-Silber-Chromogene (41)(48)(64)(71)(75)(80)(91)(113)(134)(140)(141), der freien 11-OHCS (42)(88) und des freien Cortisols (91). Dabei werden Maximalwerte nach etwa 8-12 Stunden erreicht, ein Rückgang auf Normalwerte erfolgt nach etwa 24-48 Stunden (41)(48)(80). Entsprechend kommt es zu einem starken postoperativen Eosinophilensturz (41)(47)(48)(59)(83). Bei direkter Bestimmung der freien Porter-Silber-Chromogene im Nebennierenvenenblut (Vena-cava-Katheter) fand man nach größeren Eingriffen sehr hohe Werte, die durch maximale exogene ACTH-Stimulation nur noch wenig gesteigert werden konnten (71).

Auch sämtliche Analysen der Glucocorticoidausscheidung ergaben für einige Tage nach Operationen einen signifikanten Anstieg: Ältere Methoden (30)(59); totale 17-OHCS (106); Porter-Silber-Chromogene (60)(64)(80)(84)(94)(132)(134)(141); freie 11-OHCS (37); freies Cortisol (42).
Der gleichsinnige Anstieg der Plasma- und Harncorticoide und die nahezu vollständige Proportionalität zur Größe des operativen Eingriffs spricht eindeutig für eine Stressreaktion (41)(42)(47)(60)(113)(131)(141).

Obwohl hieran nicht gezweifelt werden kann, ist auch der postoperative Glucocorticoidmetabolismus eingehend untersucht worden; im wesentlichen wurden folgende Befunde erhoben: Im Blutplasma fand man eine Halbwertzeitverlängerung von intravenös injiziertem Cortisol (44); eine verminderte "Schwundrate" (Clearance) der freien Porter-Silber-Chromogene (98)(113), einen gegenüber der freien verzögerten Anstieg der konjugierten Fraktion (75) sowie einen auffallend starken Anstieg der freien Fraktion auf zusätzliche ACTH-Stimulation (11)(43)(134)(140). Im Harn beobachtete man einen verminderten Quotienten Tetrahydrocortisol/Cortisol (94) und einen besonders starken Anstieg der Corticoidexkretion bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (94)(141).
Es wird die Ansicht vertreten, daß die postoperative Stressreaktion mit submaximaler bis maximaler, endogener ACTH-Stimulation durch vorrübergehende, "stressbedingte" Leberabbauhemmung der Glucocorticoide (auch bei Lebergesunden) beeinflußt wird (113)(133)(134)(141).

Kurze Zusammenfassung:

Schwangerschaft und Nebennierenrinde

Klinische Beobachtungen:

Klinische Beobachtungen an der Spätschwangeren (Besserung der rheumatischen Arthritis, des Bronchialasthmas, des Morbus Addison; Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage; Blutdruckanstieg, Striae gravidarum, erhöhte Kapillarfragilität; deutliche Eosinopenie und abgeschwächter "Eosinophilensturz" nach exogenem ACTH)(2)(7)(14)(20)(33)(36)(39)(82)(109)(112) machten wahrscheinlich, daß die Glucocorticoidproduktion im Verlauf der Gravidität langsam zunimmt.
Ursächlich kommt im wesentlichen eine Aktivitätssteigerung der mütterlichen NNR (6)(7)(9)(14)(16)(17)(20)(26)(39)(51)(81)(101)(109)(120)(131)(142)(146) und eine verlangsamte Metabolisierung glucocorticoider Hormone (4)(147) in Frage (weitere Literatur siehe unten). Die Glucocorticoidproduktion der Plazenta (2)(3)(4)(16)(112)(120)(142)(148) und der kindlichen Nebenniere (129)(130) soll hier nicht berücksichtigt werden.

Histologische Befunde an der NNR:

Bei histologischer Untersuchung der NNR von verstorbenen Schwangeren fand man teils eine Verbreiterung und verstärkte histochemische Aktivität der Zona fasciculata (Adaptationsphase)(5)(9)(39)(147), teils keine Strukturänderung (3). Organgewicht und -größe waren im Vergleich zu Nichtschwangeren nicht wesentlich verändert (147).

Hormonanalytische Ergebnisse:

Die freien Porter-Silber-Chromogene (3)(4)(6)(10)(20)(23)(24)(25)(36)(51)(52)(72)(102)(109), die freien 11-OHCS (42)(44) und das freie Cortisol (18)(21)(25)(38)(72)(87) im Blutplasma zeigen einen kontinuierlichen Anstieg im Verlauf der Graviditität und signifikant erhöhte Werte in der Spätschwangerschaft (eiweiß- und nichteiweißgebundene Fraktion). Dabei bleibt der normale Tagesrhythmus im Gegensatz zum Cushing-Syndrom erhalten (25)(38)(42)(102).
Die eiweißgebundene Fraktion ist signifikant erhöht, die nichteiweißgebundene zeigt einen weniger starken (mitunter aber ebenfalls signifikanten) Anstieg (36)(92). Die konjugierte Fraktion ist leicht erniedrigt (24)(92)(102). Die nichteiweißgebundene Fraktion reagiert signifikant auf exogenes ACTH (36).
Die Cortisolproduktionsrate steigt bis zur Spätschwangerschaft auf etwa das Doppelte an (26)(38).
Die totalen 17-OHCS im Harn zeigen einen kontinuierlichen Anstieg bis auf signifikant erhöhte Werte in den letzten Monaten der Schwangerschaft (2)(120)(135).
Im Vergleich zur Nichtschwangeren ist die Ausscheidung von Porter-Silber-Chromogenen in der Spätschwangerschaft nicht signifikant verändert (17)(25)(28)(38)(72)(81)(102)(120)(135). Dabei ist die freie Fraktion leicht bis signifikant erhöht, die konjugierte geringgradig bis signifikant erniedrigt (28)(42)(92)(102)(135).

Glucocorticoidmetabolismus:

Auffällig war das Fehlen einer dem Anstieg der Plasmacorticoide entsprechenden (wenn auch verzögerten) erhöhten Urinausscheidung. Bei einer einfachen Aktivitätssteigerung der NNR wäre dies zu erwarten. Besonders deutlich zeigte sich die "Plasma-Urin-Dissoziation" nach exogener ACTH-Stimulation; sie wurde von zahlreichen Autoren als Hinweis auf eine verzögerte Metabolisierung der Glucocorticoide in der Schwangerschaft betrachtet (2)(6)(10)(18)(23)(24)(25)(38)(51)(72)(87)(92)(136)(144).
Die Halbwertzeit von exogenem, intravenös injiziertem Cortisol ist in der Spätschwangerschaft auf das Doppelte verlängert (25)(92), die Schwundrate nach Standardinfusion ("Cortisolclearance") stark verlangsamt (24)(72).

Der Einfluß der Oestrogene:

Sowohl bei Spätschwangeren (12)(126), als auch bei Nichtschwangeren nach längerer, hochdosierter Oestrogentherapie (36)(93)(95)(103)(114)(115)(122)(144) sind Menge und Cortisolbindungskapazität des Transcortins signifikant erhöht. Nach Oestrogenen findet man bei nichtschwangeren Frauen annähernd gleiche Veränderungen der Plasma- und Harncorticoide sowie des Corticoidmetabolismus wie in der Spätschwangerschaft (8)(15)(36)(56)(79)(86)(93)(95)(103)(105)(108)(114)(121)(138)(143)(144). Die Cortisolsekretionsrate ist dabei leicht (nicht signifikant) erniedrigt (56)(77)(79).

Löst die Schwangerschaft
ein Adaptationssyndrom aus ?

Die in der Schwangerschaft vermehrt gebildeten Oestrogene induzieren die Bildung des Transcortins und erhöhen dessen Bindungskapazität für Cortisol. Der starke Anstieg der Plasmacorticoide in der Spätschwangerschaft ist durch den Anstieg des eiweißgebundenen, biologisch inaktiven Cortisols bedingt (8)(12)(15)(25)(26)(27)(29)(36)(40)(54)(56)(72)(77)(79)(86)(92)(95)(102)(103)(108)(114)(115)(122)(126)(144). Die vermehrte Eiweißbindung bedingt die verzögerte Metabolisierung der Glucocorticoide (2)(15)(25)(72)(86)(92)(108)(138)(143). Durch intravasale Retention (15)(25) oder auch direkte Oestrogenwirkung auf die Leberzelle (121) ist der Leberabbau gehemmt (8)(15)(25)(27)(28)(77)(86)(87)(92)(121)(131). Hiermit würde die bei geringem Anstieg der freien leicht reduzierte Harnausscheidung der konjugierten Fraktion übereinstimmen (24)(28)(42)(92)(102)(131).
Die Beurteilung der NNR-Funktion selbst ist durch den oben dargestellten Mechanismus sehr erschwert. Eine Steigerung der NNR-Aktivität in der Spätschwangerschaft (mit nachfolgender Inaktivierung der Glucocorticoide durch Eiweißbindung) wäre denkbar (26)(36)(38)(131). Sie konnte bisher weder sicher ausgeschlossen, noch eindeutig nachgewiesen werden.
Die Frage, ob die Schwangerschaft ein Adaptationssyndrom auslösen kann, muß bei kritischer Sichtung der vorliegenden Untersuchungen als ungeklärt angesehen werden.

Stressreaktion nach vaginaler Geburt

Während der Geburt erfolgt ein signifikanter Anstieg der freien Porter-Silber-Chromogene (4)(6)(7)(19)(20)(27)(51)(52)(53)(90) und des freien Cortisols (18)(19)(21) im Blutplasma über die Werte der Spätschwangerschaft; dementsprechend findet man eine starke Eosinopenie (82)(1[illegible]2). Maximalwerte werden in der Austreibungsphase (7)(27)(53) oder unmittelbar nach der Entbindung (6)(51)(52) gefunden. Der gleichzeitige

Anstieg der freien und konjugierten Corticoidfraktion spricht eindeutig für eine Steigerung der NNR-Aktivität (92). Nach der Entbindung sinken die Plasmacorticoide wieder langsam ab und erreichen nach etwa 4-6 Tagen die Normalwerte Nichtschwangerer (6)(7)(18)(20)(21)(51)(52)(109).
Am ersten Tag nach vaginaler Geburt ist die Harnexkretion von Porter-Silber-Chromogenen (29)(53)(120) und von freiem Cortisol (131) im Vergleich zu den letzten Tagen der Schwangerschaft signifikant erhöht.
Auch die totalen 17-OHCS im Harn, welche im Verlauf der Schwangerschaft bis auf signifikant erhöhte Werte ansteigen, zeigen einen Rückgang auf die Normalwerte Nichtschwangerer im Verlauf der ersten Woche post partum (2)(120).
Der Abfall der Plasmacorticoide im Wochenbett ist einerseits durch den Wegfall der Geburtsbelastung (18)(27), andererseits den absinkenden Oestrogenspiegel und der damit verbundenen Abnahme des Transcortins im Blutplasma bedingt (4)(6)(7)(14)(18)(27)(51)(52)(53)(75)(90)(92)(112)(120)(131).

Stressreaktion auf Kaiserschnittoperationen

Nach Kaiserschnittoperationen erfolgt ein starker, signifikanter Anstieg der freien Porter-Silber-Chromogene im Blutplasma über die Werte der Spätschwangerschaft (27)(52)(90). Dieser Anstieg entspricht bei einem Kaiserschnitt ohne vorangegangene Wehentätigkeit etwa dem nach vaginalen Geburten (27)(51)(90). Der gleichzeitige Anstieg der freien und konjugierten Corticoidfraktion im Blutplasma spricht wiederum auch hier für eine gesteigerte NNR-Aktivität (92).
In den ersten Tagen nach Kaiserschnittoperationen findet man auch eine im Vergleich zur Spätschwangerschaft signifikant erhöhte Harnausscheidung von Porter-Silber-Chromogenen (102).

Ebenso wie durch die vaginale, komplikationslose Geburt wird durch die operative Belastung des Kaiserschnitts (nach normalerweise vorangegangener Wehentätigkeit!) eine entsprechend stärkere Stressreaktion ausgelöst (27)(52)(90)(92)(102).

Zur Frage der Stressreaktion auf einen höheren Blutverlust

Bisher ist es noch nicht erwiesen, ob ein hämorrhagischer Schock beim Menschen eine Stressreaktion und ein NNR-Versagen auslösen kann (11). In der Literatur finden sich hierzu nur wenige experimentelle Untersuchungen:

F.D. Moore (94)(1957) setzte Versuchspersonen einem schnellen Blutverlust von 750ml aus (Kompensationsphase des Kreislaufschocks). Er fand "ein auffälliges Fehlen einer Stressreaktion"; im Vergleich zu den Ausgangswerten blieben die freien Porter-Silber-Chromogene im Blutplasma sowie auch die Exkretion von Porter-Silber-Chromogenen unverändert. Dabei konnte ein inkonstanter Eosinophilensturz beobachtet werden.

Nach Todesfällen infolge postpartaler Blutungen fand man bei der Sektion hyperplastische Nebennieren, vor allem eine Verbreiterung und vermehrte Lipoidspeicherung von Zona fasciculata und glomerulosa (Adaptationsphase)(5).

Tierversuche:

Frank et al. (49)(1955) bestimmten im Nebennierenvenenblut (Gefäßkatheter!) bei Hunden im hämorrhagischen Schock Cortisol, Cortison und Aldosteron. Bei einer Reduzierung der Durchblutung ("adrenal blood flow") auf etwa 15% betrug die Corticoidsekretion gegenüber Kontrollen 60-100%. Hume und Nelson (70)(1955) sollen bei ähnlicher Versuchsanordnung (49) trotz herabgesetzter Durchblutung eine "deutliche adrenocorticale Antwort" gefunden haben, die "durch Ersatz des intravasalen Volumens" (Infusionstherapie) "zurückgedrängt" werden konnte!
Die NNR von Hunden, die nach unbehandeltem hämorrhagischen Schock starben, zeigte bei histologischen Untersuchungen keinen deutlichen Lipoidschwund (wie er der Alarm- oder beginnenden Erschöpfunsphase entsprechen würde). Ein Versuchstier mit erheblichem Lipoidschwund hatte jedoch eine um das Doppelte verlängerte Überlebenszeit (50).

Zur Glucocorticoidtherapie nach Operationen

Bei Nebennierengesunden ist eine Glucocorticoidtherapie nach Operationen nicht notwendig, weil eine starke Steigerung der NNR-Sekretion eintritt und eine NNR-Insuffizienz keinesfalls zu befürchten ist (61)(63). Außerdem ist sie gefährlich, weil der postoperative Eiweißkatabolismus verstärkt, die Wundheilung verzögert und die Infektionsgefahr vergrößert wird (11)(45)(61). Die Hypersekretion von Glucocorticoiden nach Operationen und Verletzungen kann durch die Schockbehandlung (Infusionstherapie) vermindert werden (63).
Bei unbeeinflußbarem Blutdruckabfall im posttraumatischen und postoperativen Schock sollten neben Noradrenalin und seinen Derivaten auch Glucocorticoide versucht werden (pharmakodynamische Therapie, siehe unten S.11)(61)(62).

Zur Glucocorticoidtherapie bei schweren Blutungen

Zu dieser Frage meint W. Niesert:
" Die Gabe von ACTH und Hydrocortison bei persistierendem Blutdruckabfall im hämorrhagischen Schock beruht auf der Vorstellung, daß hierbei ein Versagen der NNR angenommen werden kann. Diese Behandlung entbehrt aber noch überzeugender experimenteller und klinischer Beweise und muß deshalb kritisch beurteilt werden" (99).

Wenn bei protrahiertem Kreislaufzusammenbruch im hämorrhagischen Schock der Blutdruckabfall durch alleinige Infusionstherapie nicht behoben werden kann, wird häufig eine Glucocorticoidtherapie empfohlen (61)(62)(74)(96)(145)(148). Diese Therapie kann auf zweierlei Weise begründet werden:

1. Substitutionstherapie

   Es wird angenommen, daß zur Überwindung eines hämorrhagischen Schocks eine ausreichende NNR-Funktion notwendig sei (74)(148) und im Spätstadium des Volumenmangelschocks ein NNR-Versagen eintreten könne (74)(96)(148). Auch eine klinisch nicht faßbare, relative NNR-Insuffizienz oder eine herabgesetzte Utilisation der in genügendem Maße gebildeten Glucocorticoide wäre vorstellbar (74).
   Die Notwendigkeit einer Substitutionstherapie konnte klinisch und experimentell bisher nicht bewiesen werden (11).

2. Pharmakodynamische Therapie

   In der Literatur findet man häufig den Hinweis, daß Glucocorticoide die Wirkung von Noradrenalin und anderer vasopressorischer Substanzen verstärken können (11)(55)

(74)(116)(125). Eine ausreichende Menge von utilisierbaren NNR-Hormonen scheint für die Stabilität des Kreislaufs notwendig zu sein (74).
D.J. Reis (107) bestimmte an den Bindehautgefäßen des menschlichen Auges die kleinste vasokonstriktorisch wirksame Noradrenalindosis vor und nach lokaler Applikation von je 1mg der Glucocorticoide Cortisol, Cortison und Prednison und des Mineralocorticoids Cortexon. Die Kontraktion der Gefäßmuskulatur war nach Cortisol und Cortison um etwa das Dreifache, nach Prednison um das Zehnfache und nach Cortexon um das Siebzehnfache gesteigert.
Durch hohe Dosen von Cortison (150-200mg!) während einer Noradrenalin-Standardinfusion kann die Blutdruckwirkung deutlich verstärkt werden (78).
Die orthostatische Hypotension kann durch das stark gluco- und mineralocorticoid wirksame 9α-Fluorocortisol erfolgreich behandelt werden; dabei bleibt die herabgesetzte Freisetzung von Noradrenalin durch die sympathischen Gefäßnerven unbeeinflußt (66).
Im "Stress" wurde außerdem ein Anstieg der Kapillarresistenz gefunden und als Glucocorticoidwirkung angesehen (110).
Die blutdrucksteigernde Wirkung der Mineralocorticoide wäre durch eine Steigerung des Blutvolumens (66) und eine Sensibilitätssteigerung gegenüber Vasopressoren infolge Natriumretention der Gefäßwandmuskulatur erklärbar (62).
Die Noradrenalin potenzierende Wirkung der Glucocorticoide ist eine pharmakodynamische Wirkung (überphysiologische Dosen)(78)(107). Da Prednison im Vergleich zu Cortexon ebenfalls stark wirksam ist, kann wohl eine mineralocorticoide Nebenwirkung nicht die Ursache sein (107).
Der Versuch einer pharmakodynamischen Glucocorticoidtherapie beim protrahierten hämorrhagischen Schock scheint auf Grund dieser Beobachtungen berechtigt zu sein !

Irreversibler hämorrhagischer Schock
bei Versuchstieren:

Die Überlebensdauer von Hunden im irreversiblen hämorrhagischen Schock (Verbluten) kann durch Glucocorticoide (Cortisol und Cortison) nicht signifikant beeinflußt werden (50)(76), auch die Reaktion des Blutdrucks auf eine Infusionstherapie kann durch Cortisolgaben nicht verstärkt werden (76).
Bei langsamem Verbluten des Hundes kann durch alleinige Cortisolgaben vor oder während der beginnenden Kreislaufdekompensation mit Auftreten der ersten Kollapssymptome die Mortalität nicht erniedrigt werden (68).

Hämorrhagischer Schock beim Menschen:

Bis zu einem Blutverlust von 1000 ml (entsprechend etwa 20% des Blutvolumens) bleibt der Blutdruck bei zunehmender Herzfrequenzsteigerung auf normaler Höhe (Zentralisation des

Kreislaufs - Kompensationsphase)(11)(55)(148). Bei starker endogener Freisetzung von Katecholaminen sind aber schon jetzt Gewebsdurchblutung und Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe herabgesetzt, weil intravasales Volumen und Sauerstoffaufnahme-Kapazität des Blutes vermindert sind. Der Blutdruck allein kann deshalb nicht als absolut verläßliches Kriterium für den Erfolg der Schockbekämpfung gelten (11). Eine zusätzliche Gabe von Vasopressoren und Glucocorticoiden ist nicht nur unnötig, sondern kann den Kreislaufschock weiter verstärken (11)(148).
Ein langsamer Blutdruckabfall tritt bei einem Blutverlust von 1000-1500 ml (20-30% des Blutvolumens) ein (Dekompensationsphase), beträgt letzterer etwa 45% des Blutvolumens, so ist der Blutdruck klinisch nicht mehr meßbar, der letale Ausgang kann nicht mehr verhindert werden (11). In der Dekompensationsphase besteht zunächst eine excessive periphere Vasokonstriktion, die erst in der Endphase des hämorrhagischen Schocks in eine Vasodilatation übergeht. In dieser Phase können exogene vasopressorische Pharmaka (vor allem Noradrenalin und seine Derivate) zu Organschäden von Leber und Nieren führen. Sie können die Letalität von Versuchstieren erhöhen (11).

Klinische Beobachtungen:

Bei einer schweren Nachgeburtsblutung, bei der durch alleinige Infusionstherapie der Blutdruckabfall nicht beseitigt werden konnte, wurde durch hohe Dosen von Cortisol ein Blutdruckanstieg erreicht (57).
Über Erfolge einer hochdosierten Glucocorticoidtherapie im dekompensierten postoperativen und posttraumatischen Schock wird häufiger berichtet (97)(104)(116)(125). Diese erwies sich bei Mißerfolgen der Infusionstherapie (97) und schon vor ihrem Beginn (116) als wirksam, zusammen mit Infusionen wurde im Vergleich zum Volumenersatz allein ein stärkerer Blutdruckanstieg beobachtet (104).
Als Kriterium für die Besserung des Kreislaufs diente hierbei ausschließlich der Blutdruckanstieg. In Anbetracht der pharmakodynamischen Blutdruckwirkung können diese "Erfolge" für die Diskussion eines NNR-Versagens im dekompensierten hämorrhagischen Schock nicht berücksichtigt werden.
Ein weiterer komplizierender Faktor tritt hinzu: Der Blutdruckabfall nach Operationen und Verletzungen ist nicht nur durch die Verminderung des intravasalen Volumens (und eventuell Narcotica), sondern auch durch Endotoxine bedingt. Für den Endotoxinschock ist aber sowohl die Steigerung der NNR-Sekretion durch endogene ACTH-Stimulation, als auch die Schutzwirkung der Glucocorticoide und des Aldosterons erwiesen, nicht jedoch für den hämorrhagischen Schock (11).

Die Auffüllung des intravasalen Volumens durch Bluttransfusionen und Infusionen (Plasmaersatzmittel)("Infusionstherapie" im oben gemeinten Sinne) ist die wichtigste Maßnahme

zur Bekämpfung des hämorrhagischen Schocks (kausale Therapie). Das Ausmaß des intravasalen Volumenmangels wird meistens unterschätzt. Im Vergleich dazu ist eine zusätzliche Behandlung mit Gluco- und Mineralocorticoiden, vasopressorischen Pharmaka oder auch Vasodilatatoren in der Dekompensationsphase von untergeordneter Bedeutung (11).

FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

In Anbetracht der wenigen experimentellen Untersuchungen ist bislang die Frage ungeklärt, ob ein hämorrhagischer Schock beim Menschen eine Stressreaktion auslösen kann.
Die vaginale Geburt ist ohnehin schon ein "mäßiger Stressor". Ob eine Hämorrhagie in der Nachgeburtsperiode (mit einem Blutverlust von mindestens 1000 ml) zu einer weiteren Funktionssteigerung der NNR ("Stressintensivierung") führt, soll deshalb nachfolgend untersucht werden; als Kriterium für die NNR-Aktivität diene die Harnausscheidung von totalen 17-Hydroxycorticosteroiden (46).
Gegenübergestellt wird der mittleren Glucocorticoidausscheidung nach schweren Nachgeburtsblutungen diejenige nach normalen Geburten (Hinterhauptslagen). Zum Vergleich wird die Ausscheidung nach Kaiserschnittoperationen und gynäkologischen Radikaloperationen herangezogen, denn hier ist eine besonders ausgeprägte Stressreaktion (bzw. Stressintensivierung gegenüber der vaginalen Geburt) von vornherein zu erwarten.

An Hand des Ergebnisses soll erneut die Frage diskutiert werden, ob im dekompensierten hämorrhagischen Schock ein NNR-Versagen auftreten kann und eine Substitution von Glucocorticoiden dann sinnvoll und erfolgversprechend sein könnte. Auch auf die pharmakodynamische Glucocorticoidtherapie wird nochmals eingegangen.

MATERIAL

Bei 31 Frauen wurde nach 10 normalen Geburten (Hinterhauptslagen), 8 Geburten mit schwerer Blutung in der Nachgeburtsperiode (Blutverlust > 1000ml), 10 Kaiserschnitten (nach vorangegangener Wehentätigkeit) und 3 gynäkologischen Radikaloperationen Harn quantitativ und kontinuierlich über einen längeren Zeitraum gesammelt. Die erste Sammelperiode umfaßte die ersten vier Stunden nach der Geburt bzw. Operation, es folgten drei weitere von jeweils 24 Stunden.
Bei weiteren drei normalen Geburten, drei Geburten mit schwerer Blutung in der Nachgeburtsphase, einem Kaiserschnitt und zwei Radikaloperationen konnten nicht alle vier Harnproben gewonnen werden. Darüberhinaus wurden bei 11 normalen Geburten Harnproben von Austreibungs- und Nachgeburtsperiode gesammelt (eine Sammelperiode).

Die Vollständigkeit der Harnmengen war durch Legen eines Dauerkatheters nach Ausstoßung der Plazenta bzw. Operationsende gewährleistet. Harnproben von Austreibungs- und Nachgeburtsperiode wurden bei Legen des Katheters entnommen, die Harnblase wurde vorher bei vollständig erweitertem Muttermund entleert.
Sämtliche Harnproben wurden nach Auffüllen mit Aqua destillata auf festgesetzte Mengen (siehe im methodischen Teil S.20) in Plastikflaschen abgefüllt und im Tiefkühlraum bei -18 Grad C. in gefrorenem Zustand bis zur Analyse aufbewahrt.

METHODISCHER TEIL

Prinzip der Methode

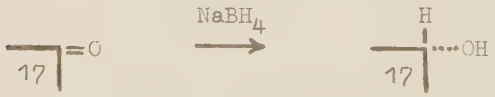
Die Harnproben wurden nach der Methode zur Bestimmung der totalen 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) nach Few (46) aufgearbeitet.

Bei dieser werden folgende Analysenschritte durchlaufen:

A Reduktion mit Natriumborhydrid
B Oxydation mit Natriummetaperjodat
C Milde alkalische Hydrolyse
D Aetherextraktion
E Reinigung des Aetherextraktes
F Quantitative Auswertung durch Farbreaktion nach Zimmermann

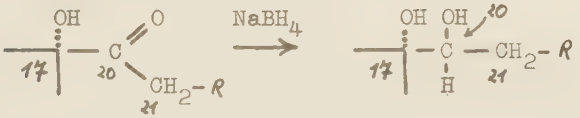
Erläuterung:

ad A Natriumborhydrid reduziert in neutraler Lösung im Harn vorliegende 17-Keto-C_{19}-Steroide zu 17-Hydroxy-C_{19}-Steroiden, welche keine Farbreaktion nach Zimmermann geben und die quantitative Endbestimmung der totalen 17-Hydroxycorticosteroide nicht mehr stören können (46) (69)(149):



17-Keto-C_{19}-Steroide → 17-Hydroxy-C_{19}-Steroide

20-Keto-C_{21}-Steroide werden durch Borhydrid zu 20-Hydroxysteroiden reduziert (46):

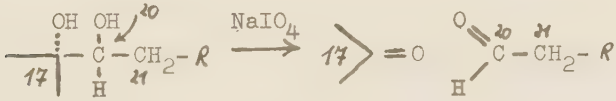


20-Keto-C_{21}-Steroide ⟶ 20-Hydroxy-C_{21}-Steroide

⇓

1. 21-Hydroxyketole
   (17.21-Dihydroxy-20-ketosteroide)(*R* =OH)
2. 21-Desoxyketole
   (17.20-Ketol-21-methylsteroide) (*R* =H)

ad B Natriummetaperjodat überführt nun C_{21}-Steroide mit benachbarten Hydroxylgruppen an C_{17} und C_{20} (Glykolgruppierung) unter Abspaltung der Seitenkette in 17-Ketosteroide (46)(69)(89):



$C_{17.20}$-Dihydroxy-C_{21}-Steroide ⟶ 17-Ketosteroide

Durch Natriummetaperjodat direkt angreifbar sind:

1. 21-Hydroxyglykole
   (17.20.21-Triol-Steroide)(*R* =OH)
2. 21-Desoxyglykole
   (17.20-Diol-21-methylsteroide)(*R* =H)

20-Keto-C_{21}-Steroide sind erst nach Borhydridreduktion der 20-Ketogruppe durch Natriummetaperjodat angreifbar (siehe oben!):

3. 21-Hydroxyketole
   (17.21-Dihydroxy-20-ketosteroide)
4. 21-Desoxyketole
   (17.20-Ketol-21-methylsteroide)

- Einreihung der Steroidhormone in diese vier Gruppen siehe in der Übersicht S.25 -

Natriummetaperjodat kann gleichzeitig Glucuronidkonjugate spalten (46)(89).

ad C Durch nachfolgende Behandlung mit Alkali werden eventuell noch vorliegende Konjugate hydrolysiert.

ad D-F

Die aus C_{21}-Steroiden neugebildeten 17-Ketosteroide werden mit Aether extrahiert und nach Reinigung des Extraktes der Farbreaktion nach Zimmermann unterworfen: 17-Ketosteroide bilden in alkoholisch-alkalischer Lösung von m-Dinitrobenzol einen rotvioletten Farbstoff und werden nach Aetherextraktion photometrisch quantitativ bestimmt.
Der 17-Ketosteroid-Gehalt der so behandelten Harnprobe entspricht ihrem Gehalt an totalen 17-Hydroxycorticosteroiden (ausgedrückt in Dehydroisoandrosteron-Äquivalenten).

Reagentien

Natriumborhydrid ($NaBH_4$)
Fa. Heyl - Berlin/Hildesheim

Natriummetaperjodat ($NaIO_4$)
zur Bestimmung benachbarter Hydroxylgruppen
Fa. Merck - Darmstadt

Natriumdithionit p.A. (Fa. Merck)

m-Dinitrobenzol zur Bestimmung der 17-Ketosteroide
Fa. Merck

Dehydroisoandrosteron (DHIA) in Substanz
Fa. Schering - Berlin
DHIA-Stammlösung: 100mg DHIA in 100ml abs. Alkohol
4 DHIA-Standardlösungen:
Auffüllen von je 1, 2, 4, 6 ml der Stammlösung auf 50ml mit absolutem Alkohol
4 Eichwerte: Je 2ml der Standardlösungen enthalten 40, 80, 160, 240 µg DHIA

Pregnan-3.17.20-triol in Substanz (Isomerengemisch)
Fa. Schering

Natronlauge 0,1n 1n 10n 10%
aus Natriumhydroxydplätzchen p.A. (Fa. Merck)
Einstellung mit 1n H_2SO_4 (Titrisol - Fa. Merck)

Essigsäure 25%
aus Acidum aceticum glaciale 96% p.A. (Fa. Merck)

Kalilauge 3n (Einstellung mit Titrisol)
aus Kaliumhydroxydplätzchen (Fa. Merck)

Aether DAB 6 (Fa. Hoechst)
frisch destilliert nach Entfernung etwaiger Peroxyde durch Ausschütteln mit $FeSO_4$

Absoluter reiner Alkohol (Monopolverwaltung Berlin)

Aqua destillata

Apparate

pH-Meter Typ 34 (Fa. Knick - Berlin)
Elektrode: Einstabmeßkette 401-S-NS (Fa. Ingold)

Rotationsverdampfer "Rotavapor R" (Fa. Büchi - Schweiz)

Ultrathermostat (Fa. Haake - Berlin)
Genauigkeit: ± 0,1 Grad C.

"Zeiss"-Spektralphotometer PMQ II

Reine Glasapparaturen, insbesondere keine Korken und keine Gleitmittel für die Glasschliffstopfen (Teströhrchen) !

Arbeitsgang der Methode

Zur Analyse werden 10 ml des auf 2000 ml aufgefüllten 24h-Harns verwendet.

ad A Nach Einstellen auf einen pH-Wert von 7,0 werden 2 ml einer frisch hergestellten Natriumborhydrid-Lösung (1 g in 10 ml 0,1n NaOH) zugegeben und die Analyse über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das überschüssige Natriumborhydrid wird jetzt durch 1 ml 25% Essigsäure zerstört. Hierbei läßt sich zu starke Schaumbildung durch einige Tropfen Aether vermeiden.

ad B 15 Minuten später werden 8 ml einer frisch hergestellten 10%igen Natriummetaperjodat-Lösung sowie 1,6 ml 1n Natronlauge hinzugefügt, auf einen pH-Wert von 6,5-7,0 eingestellt und die Probe bei 37 Grad C. für eine Stunde aufbewahrt.

ad C Anschließend versetzt man mit 0,5 ml 10n Natronlauge und läßt sie bei 37 Grad C. für weitere 15 Minuten stehen.

ad D+E

Nach Abkühlen unter fließendem kalten Wasser wird nun

zweimal mit je etwa 40 ml Aether im Schütteltrichter extrahiert, die Aetherphasen vereinigt und eine Minute lang mit 10%iger Natronlauge, welche 5% Natriumdithionit enthält, sowie dreimal mit Aqua destillata gewaschen.
Der gereinigte Extrakt wird in einen Rundschliffkolben überführt und im Thermostaten bei 40-60 Grad C. und leichtem Unterdruck (Wasserstrahlpumpe) am Rotationsverdampfer auf etwa 10 ml eingeengt, dann in Glasschliffreagensgläser (Teströhrchen) überführt und auf einem heißen Sandbad bei 40-60 Grad C. im Stickstoffstrom zur Trockene gebracht.

ad F Der trockene Rückstand wird in 2 ml absolutem Alkohol gelöst und mit 2 ml 3n Kalilauge versetzt. Zuletzt werden 2 ml 2% m-Dinitrobenzol-Lösung (in absolutem Alkohol) hinzugefügt, das Teströhrchen mit einem Glasschliffstopfen verschlossen, kräftig durchgeschüttelt und sofort in ein Wasserbad von 25±0,1 Grad C. (Ultrathermostat) gebracht. Die Farbreaktion findet unter strengem Lichtabschluß statt.
Weitere Teströhrchen werden nacheinander in zweiminütigen Abständen hineingestellt und später in gleicher Reihenfolge wieder entnommen.
Nach einer Reaktionszeit von genau 105 Minuten wird jedes Teströhrchen entnommen, der Inhalt in einen kleinen Scheidetrichter überführt und mit 10 ml Aether ausgeschüttelt. Um einen klaren, möglichst wasserfreien Extrakt zu erhalten, wird die Aetherphase durch ein Faltenfilter gegeben. Dann wird die Extinktion im "Zeiss"-Spektralphotometer bei 510 nm und zur Kontrolle bei 470 nm und 550 nm gemessen.

Bei jeder Farbreaktion läuft ein Leerwert (2 ml absoluter Alkohol) und vier Eichwerte in Höhe von 40, 80, 160 und 240 µg Dehydroisoandrosteron (jeweils in 2 ml absolutem Alkohol gelöst) mit.
Aus den Eichwerten wird graphisch eine Eichkurve aufgestellt, an ihr der µg-Wert der Probe in DHIA-Äquivalenten abgelesen und nach Umrechnung der Gehalt der gesamten Harnmenge in mg/Sammlungszeitraum angegeben.

Analysenmenge:

Da mit höheren 17-OHCS-Ausscheidungswerten zu rechnen war, wurden nur 10 ml des auf 2000 ml aufgefüllten 24h-Harns (statt 20 ml in der Originalmethode) zur Analyse verwendet. Der Umrechnungsfaktor von µg/Analysenmenge auf µg/24h-Harnmenge ist dann 200.
Entsprechend der Zeitrelation wurden 4h-Harnmengen auf 333 ml (1/6 von 2000 ml) und Harnmengen der Austreibungs- und Nachgeburtsperiode (mittlere Zeitdauer etwas über zwei Stunden) auf 167 (1/12 von 2000 ml) aufgefüllt und ebenfalls 10 ml zur Analyse verwendet. War die Harnmenge von vornherein

größer als dieser Wert, wurde auf das Doppelte der festgesetzten Menge aufgefüllt. Umrechnungsfaktoren von µg/Analysenmenge auf µg/Harnmenge des Sammlungszeitraums sind 200/x (x= Teil von 2000 ml).

Zur Methodik

Reduktionszeit:

Nach Few (46) ist die Borhydridkonzentration so gewählt, daß in zwei Stunden eine vollständige Reduktion von 11-, 17- und 20-Ketogruppen erfolgt ist.
Die Reduktionszeit kann ohne größere Änderung der Ergebnisse verlängert werden, sie muß aber mindestens zwei Stunden betragen. Dies zeigte sich bei der Analyse eines 24h-Harns (Mittelwerte von Doppelbestimmungen):

Reduktion (Std.)	1	2	4	16	24	48
mg/24h	3,1	9,6	8,8	10,0	9,0	9,1

Nach Zugabe von Natriumborhydrid wurden alle Harnproben über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen (12-16h).

Alkalische Hydrolyse:

Wenn die alkalische Hydrolyse in der Originalmethode fortgelassen wird, erhält man nur wenig abweichende Werte:

Analysen von zwei 24h-Harnen (Mittelwerte von Doppelbestimmungen)		
18,2 mg/24h	9,6 mg/24h	mit Hydrolyse
16,5 mg/24h	9,3 mg/24h	ohne Hydrolyse

Dies stimmt mit den Untersuchungen von Few (46) und Metcalf (59) überein, die ohne Hydrolyse auch keine wesentliche Änderung der Ergebnisse finden. Natriummetaperjodat spaltet

Glucuronidkonjugate, wodurch die Hydrolyse entbehrlich wird (46)(89).
Bei allen Analysen dieser Arbeit wurde die alkalische Hydrolyse entsprechend der Originalmethode im Arbeitsgang beibehalten.
Aus der Routinemethode des Hormonlabors der Universitätsfrauenklinik Berlin ist sie jedoch inzwischen nach weiteren vergleichenden Untersuchungen eliminiert worden.

Zuverlässigkeitskriterien der Methode

Genauigkeit - "accuracy"

1. Wiederfindung:

Nach dem Schrifttum liegt die Wiederfindung von vorgelegten Steroiden zwischen 84 und 100%:

11β-Hydroxyaetiocholanolon	90%	(46)
Pregnantriol Cortison Tetrahydrocortisol Tetrahydrocortison	87-100%	(46)
Dehydroisoandrosteron (nach dem Reduktionsschritt zugegeben) Tetrahydrocortisol	84%	(139)
Tetrahydrocortisol	94%	(148)

11 eigene Wiederfindungsversuche mit 100 µg Pregnan-3.17.20-triol (Isomerengemisch) ergaben eine Wiederfindung von 69 ± 8,75% (Standarabweichung s vom Mittelwert - Formel siehe S.28). Die niedrige Wiederfindungsrate bei den eigenen Versuchen könnte mit dem mangelnden Reinheitsgrad des Pregnantriol-Präparates zusammenhängen, welcher später im Hormonlabor in anderem Zusammenhang gaschromatographisch festgestellt wurde.

2. Standardabweichung bei Doppelbestimmungen:

Bei den eigenen Untersuchungen wurden für 161 Doppelbestimmungen eine Standardabweichung s_d von 0,83 mg und ein

Variationskoeffizient v von 7,0% errechnet (nach 127)(Formeln siehe S.29). Beide Werte wurden außerdem für 10mg-Bereiche bestimmt:

mg/Bereich	n	s_d (mg)	v (%)
0 - 10,0	87	0,37	6,1
10,1 - 20,0	51	0,86	6,3
20,1 - 30,0	15	1,37	6,0
30,1 - 46	8	1,86	5,1
n Anzahl der Doppelbestimmungen			

Bei höheren Ausscheidungswerten steigt die Standardabweichung für Doppelbestimmungen bei etwa gleichbleibendem Variationskoeffizienten erwartungsgemäß an.

Wilson und Lipsett (149) finden für die Standardabweichung bei Doppelbestimmungen s_d (ebenfalls nach 127 berechnet) bei gleichem analytischen Arbeitsgang folgende Werte:

mg/Bereich	n	s_d (mg)
0 - 5	54	0,76
5,1 - 10	87	0,89
10,1 - 15	79	1,30
15,1 - 20	34	1,00
20,1 - 30	37	1,60
30,1 - 59,4	20	3,10
n Anzahl der Doppelbestimmungen		

Auf weitere methodische Untersuchungen wurde verzichtet, da die Corticoidbestimmung nach Few im Januar 1966 im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik Berlin eingeführt wurde und seitdem in größerem Stil für Routineanalysen Verwendung findet (über 600 Analysen jährlich).

Interpretation und Vergleich mit anderen Methoden

Zur Erfassung der Nebennierenrindenhormone im Harn sind Bestimmungen folgender Substanzengruppen am gebräuchlichsten:

a. Totale 17-Hydroxycorticosteroide (totale 17-OHCS)
b. 17-Ketogene Steroide (17-KGS)
c. Porter-Silber-Chromogene
d. 11-Hydroxycorticosteroide (11-OHCS)
e. Cortisolbestimmung durch Proteinbindungsmethoden

a. Totale 17-Hydroxycorticosteroide:

Die totalen 17-OHCS können nach Few (46)(1961)(Perjodatoxydation) und nach Appleby, Gibson, Norymberski, Stubbs (1)(1955)(Wismutatoxydation) auf prinzipiell gleichartigem Wege bestimmt werden (direkte Bestimmung der totalen 17-OHCS als 17-Ketosteroide)(vergl. S.27).

Spezifität der Methode als Zuverlässigkeitskriterium:

Nach Borhydridreduktion und anschließender Oxydation mit Natriumwismutat oder -perjodat werden die totalen 17-OHCS bestimmt; dabei werden die in der Übersicht S.25 zusammengestellten Substanzengruppen erfaßt (benannt nach der Seitenkette an C_{17})(vergl. auch S.17)(46)(69).
Mit Hilfe beider Methoden werden also alle im Harn vorliegenden C_{21}-Steroide mit einer C_{17}-Hydroxylgruppe erfaßt. Diese Steroide entstammen hauptsächlich, jedoch nicht ausschließlich der NNR (17-Hydroxyprogesteron: NNR, Testis, Ovar, Plazenta. Pregnantriol: Ausscheidungsprodukt des 17-Hydroxyprogesteron)(69).
Die Bezeichnung "totale 17-Hydroxycorticosteroide" ist erstmalig von Appleby und Mitarbeitern eingeführt worden; sie kommt den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten und gestattet eine Unterscheidung zu 17-ketogenen Steroiden und Porter-Silber-Chromogenen.
Unter Berücksichtigung des Bestimmungsverfahrens werden auch die totalen 17-OHCS im Schrifttum vielfach 17-ketogene Steroide (im weiteren Sinne!) genannt (111)(139). Zur Vermeidung von Mißverständnissen sollte von dieser Bezeichnung abgesehen werden.

TOTALE 17-HYDROXYCORTICOSTEROIDE

1. 21-Hydroxyglykole (17.20.21-Triolsteroide)	20α - und 20β-Cortol 20α - und 20β-Cortolon (hexahydrierte Metaboliten von Cortisol und Cortison)
2. 21-Desoxyglykole (17.20-Diol-21-methylsteroide)	Pregnantriol Pregnantriolon Allopregnantriol
3. 21-Hydroxyketole Synonyma: SDHA - Dihydroxyacetonsteroide 17.21-Dihydroxy-20-ketosteroide Porter-Silber-Chromogene (quantitativ größter Anteil!)	Cortisol Cortison 17α-Hydroxy-11-desoxy-corticosteron (S) Dihydrocortisol Dihydrocortison Tetrahydrocortisol Tetrahydrocortison Tetrahydro-S
4. 21-Desoxyketole (17.20-Ketol-21-methylsteroide)	17-Hydroxyprogesteron Pregnan-3.17-diol-20-on (Tetrahydroderivat) 17-Hydroxypregnenolon

Gruppe 1-3: 17-Ketogene Steroide

Wismutat- und Perjodatoxydation:

Im Vergleich zwischen Wismutat- und Perjodatoxydation zur Bestimmung der totalen 17-OHCS im Harn ist folgendes gefunden worden:
Beide Substanzen spalten Glucuronidkonjugate (46), der Einfluß der Hydrolyse auf die Ergebnisse ist daher gering (siehe S.21). Natriummetaperjodat oxydiert ausschließlich 17.20-Glykole unter Abspaltung der Seitenkette (89)(siehe S.17), Natriumwismutat zusätzlich auch einzelne Hydroxylgruppen an C_3 und C_{11} (46)(89). Wismutat hat die Eigenschaft, DHIA zu zerstören und mit 17-Ketosteroiden Umwandlungsprodukte zu bilden, welche der Reaktion entzogen werden (46).
Nach Diczfalusy et al. (34) sind unterschiedliche Ergebnisse bei Wismutatoxydation möglich in Abhängigkeit von den benutzten Chargen. Wismutat hat je nach Herkunft der Substanz ein unterschiedliches Oxydationsvermögen - unabhängig vom Reinheitsgrad. Auch die Oxydationszeit kann hierdurch die analytischen Ergebnisse beeinflussen. Aus den genannten Gründen erhält man bei Perjodatoxydation (Methode nach Few) weit besser reproduzierbare Ergebnisse (46)(111).
Thomas (139)(Methode in Anlehnung an Few - Extraktion mit Aethylendichlorid) findet bei Vergleich beider Oxydationsmittel eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse (Quotient Wismutat/Perjodat 1.14); dagegen kamen Rutherford und Nelson (111)(Meth. in Anl. an Few - Chloroformextraktion) auf bedeutend höhere Werte bei Wismutatoxydation (Quotient 2.18), ohne eine Erklärung geben zu können.

Im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik Berlin wurden bei vergleichenden Untersuchungen auch höhere Werte nach Wismutatoxydation gefunden. Dieser Unterschied wurde besonders deutlich bei Durchführung von Dexamethason-Hemmtesten: Nach 3mg Dexamethason oral pro die (drei Tage lang) wurden nach Perjodatoxydation 0.5-2.5 mg - nach Wismutatoxydation aber 4-7mg totale 17-OHCS im 24h-Harn gefunden (58). Deshalb kann man annehmen, daß in Abhängigkeit von den Wismutatchargen unspezifische Chromogene entstehen können, die bei der Farbreaktion nach Zimmermann in das Endergebnis mit eingehen.

James und Caie (73) finden eine befriedigende Parallelität und direkte Proportionalität zwischen Cortisolsekretionsrate (Meth. nach Cope/Black 1958) und 17-OHCS-Exkretion (Meth. in Anl. an Few - Aethylendichloridextraktion, keine alk. Hydrolyse) mit guter Korrelation im unteren Ausscheidungsbereich bis 35mg/24h. Bei höherer NNR-Sekretion soll jedoch der Anteil des Cortisols abnehmen und die Metabolisierung steigen, sodaß die Ausscheidungswerte einen zu niedrigen Eindruck ergeben.

b. 17-Ketogene Steroide:

17-Ketogene Steroide (17-KGS) in engerem Sinne werden nach Norymberski, Stubbs, West (100)(1953) als Differenz des 17-Ketosteroidgehaltes des Harns vor und nach Wismutatoxydation bestimmt (indirekte Bestimmung der 17-KGS als 17-Ketosteroide)(vergl.S.24).
Gegenüber den totalen 17-OHCS werden 21-Desoxyketole (17-Hydroxyprogesteron und Derivate) als 17-ketogene Steroide nicht erfaßt (17-KGS = Totale 17-OHCS - 21-Desoxyketole) (siehe auch die Übersicht S.25).

c. Porter-Silber-Chromogene:

Steroide mit Dihydroxyacetonseitenkette (17.21-Dihydroxy-20-ketosteroide) reagieren mit Phenylhydrazin (Farbreaktion nach Porter und Silber 1950)(69) und sollten nach den ersten Beschreibern als Porter-Silber-Chromogene bezeichnet werden.
Diese Steroide stellen nur einen Teil der totalen 17-OHCS und der 17-ketogenen Steroide dar; damit wird verständlich, daß der normale Ausscheidungsbereich um einiges niedriger liegt.
Im Schrifttum werden die Porter-Silber-Chromogene häufig auch als 17-Hydroxycorticosteroide bezeichnet. Diese Terminologie ist streng genommen unzutreffend, da Steroide mit $C_{17.20}$-Dihydroxy-Anordnung ebensowenig die Porter-Silber-Reaktion geben wie C_{21}-Methyl-Verbindungen.

d. 11-Hydroxycorticosteroide:

Als 11-OHCS können Cortisol und Corticosteron in freiem, nichtkonjugierten Zustand im Harn fluorometrisch bestimmt werden. Diese Bestimmung würde eine Einengung der Analytik auf die tatsächlich aktiven Glucocorticoide im Organismus herbeiführen und wäre daher sehr aufschlußreich. Nach der vorherrschenden Meinung und nach unveröffentlichten Untersuchungen von H.R. Dreykluft im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik Berlin liessen Spezifität und Genauigkeit der zu Beginn diser analytischen Arbeit publizierten fluorometrischen Verfahren allerdings zu wünschen übrig.

e. Die Bestimmung des Cortisols im Harn durch Proteinbindungsmethoden kam ebenfalls erst später in Gebrauch.

Die Methode nach Few schien für die Fragestellung der Arbeit besonders geeignet, weil die Gesamtheit der NNR-Metaboliten im Harn mit diesem Verfahren erfaßt wird und nach den Erfahrungen im Hormonlabor der Universitätsfrauenklinik Berlin die totalen 17-Hydroxycorticosteroide bei ACTH-Stimulation, Metopirontest und Stressreaktionen zumeist deutlicher ansteigen als die Porter-Silber-Chromogene.

Normalwerte der 17-OHCS-Ausscheidung bei gesunden, nichtschwangeren Frauen

Nach Few (46) ergeben sich nach chromatographischer Auftrennung in 11-Hydroxy-17-OHCS und 11-Desoxy-17-OHCS folgende Normalwerte für Frauen im geschlechtsreifen Alter:

7,1-13,5 (10.8) mg/24h	11-Hydroxy-17-OHCS
1.9- 3.7 (2.5) mg/24h	11-Desoxy-17-OHCS

Dies ergibt für die totalen 17-OHCS einen Ausscheidungsbereich von 9-17.2 mg/24h und eine mittlere Ausscheidung von 13.3 mg/24h (6 Frauen).
Andere Autoren nennen die in der Übersicht S.29 zusammengestellten Werte für den Ausscheidungsbereich und die mittlere Ausscheidung (mit biologischer Abweichung).

Statistische Berechnungen

1. Standardabweichung s vom Mittelwert (Wiederfindungsversuche)(35):

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} S(x-\bar{x})^2}$$

n	Anzahl der Einzelwerte
$\bar{x}$	Mittelwert
x	Einzelwerte
$S()^2$	Summe aller Quadrate

Normalwerte (mg/24h)		Anzahl der Frauer	Alter
(73)	4,9 - 15,1 10,3 ± 2,1	34	--
(89)	11,9 ± 3,6 5 - 12	26	19-35
(111)	9,2 ± 1,8 10,3 ± 4,9	8 26	19-29 16-72
(149)	9,4	34	--

(149) Originalmethode

Bestimmungsverfahren
in Anlehnung an die Methode nach Few:

(73) Aethylendichloridextraktion, keine alkalische Hydrolyse

(89) Vereinfachte, modifizierte Schnellmethode: Chloroformextraktion, keine alkalische Hydrolyse

(111) Chloroformextraktion

↑
Biologische Spannweite
Mittelwert und einfache Standardabweichung

2. Standardabweichung für Doppelbestimmungen s_d und Variationskoeffizient v (127):

$$s_d = \sqrt{\frac{1}{2 \cdot n} S(d^2)} \quad (mg)$$

$$v = 100 \cdot s_d / \bar{x} \quad (\%)$$

n Anzahl der Einzelwerte
d Differenz beider Einzelwerte
$S(d^2)$ Summe aller d^2
$\bar{x}$ Mittel aller Einzelwerte

3. Prüfung auf Signifikanz
der Differenz zweier Mittelwerte (35):

(für kleinere Stichproben: $n+n'-2 < 60$)

$$t = \frac{\bar{x}-\bar{x}'}{s_D} \quad ; \qquad s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{n} + \frac{s^2_{x,x'}}{n'}} \quad ;$$

$$s^2_{x,x'} = \frac{S(x^2) - \bar{x}\, S(x) + S(x'^2) - \bar{x}'\, S(x')}{n + n' - 2}$$

t		Abweichung
s_D		Standardabweichung der Mittelwertdifferenz
$s^2_{x,x'}$		Gemeinsame Streuung der Mittelwerte
$n+n'-2$		Freiheitsgrad
$\bar{x}$	$\bar{x}'$	1. und 2. Mittelwert
n	n'	Anzahl der Einzelwerte (1. und 2. Serie)
$S(x)$	$S(x')$	Summe der Einzelwerte (1. und 2. Serie)
$S(x^2)$	$S(x'^2)$	Summe der Quadrate der Einzelwerte (1. und 2. Serie)

Die Abweichung t dient der Ermittlung der "Wahrscheinlichkeit der Zufallsabweichung" P; dieser Wert kann aus einer Tabelle entnommen werden, die P als Funktion von t und der Zahl der Freiheitsgrade darstellt.
Der Freiheitsgrad ist $n+n'-2$. Ist $P < 0.05$, so besteht zwischen beiden Mittelwerten ein signifikanter Unterschied.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Harnausscheidung von totalen 17-Hydroxy-corticosteroiden nach

14 (10) normalen Geburten,
11 (8) Geburten mit schwerer Blutung in der Nachgeburtsperiode,
11 (10) Kaiserschnittoperationen,
5 (3) gynäkologischen Radikaloperationen

sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

(Zahlen in Klammern:
Anzahl der Fälle, bei denen für 4 Std. sowie dreimal 24 Std. vollständig gesammelt werden konnte)

Bei den Angaben handelt es sich um Mittelwerte von Doppelbestimmungen!

Abkürzungen für die Sammelperioden:

O Austreibungs- und Nachgeburtsperiode
A 4 Std. (h) post partum bzw. operationem
B-D 1.-3. 24h-Sammelperiode

Sammelperiode O mg/Dauer	A mg/4h	B	C	D	Alter Parität
		m g / 2 4 h			
---- ----	5,22	----	12,6	9,0	26 II
1,09 105min	7,15	----	10,4	10,6	30 I
1,39 195min	4,12	18,2	11,3	9,2	21 I
5,19 285min	5,59	17,5	8,1	8,1	24 I
2,16 75min	----	----	----	----	38 II
---- ----	2,04	9,0	7,2	5,4	18 I
---- ----	8,51	12,7	8,2	5,8	17 I
2,15 100min	----	----	----	----	21 I
1,00 30min	----	----	----	----	29 I
1,77 180min	5,46	12,6	----	----	22 I
2,93 140min	7,07	11,0	----	----	21 I
---- ----	4,87	12,0	8,6	8,5	22 I
3,56 110min	11,40	15,5	12,7	10,0	26 I
---- ----	4,50	14,8	9,0	8,0	28 I
2,74 105min	4,60	10,9	8,4	6,8	22 I
---- ----	7,52	14,1	10,1	12,8	20 I
4,56 170min	7,63	11,3	7,6	7,4	23 I
Mittelwerte					
2,60 136min	6,12	13,3	9,5	8,5	
Harnmengen (ml)					
73ml/136min	279	728	965	964	

TABELLE I

Harnausscheidung von totalen 17-OHCS während und nach normalen Geburten

Sammelperiode				Alter Parität	Blutverlust (ml)
A	B	C	D		
mg/4h	m g / 2 4 h				
5,21	16,1	10,1	11,6	20 II	1000
6,00	14,9	15,1	16,8	24 I	1500
4,18	9,7	9,0	8,1	24 I	1600
3,44	9,6	5,9	8,0	28 III	1000
2,32	9,7	7,0	6,3	30 II	1000
----	----	8,1	7,1	29 III	1000
5,24	16,2	8,7	8,8	31 II	1200
4,20	22,4	----	----	25 I	1000
----	----	20,8	5,2	24 I	1200
3,60	13,4	17,5	15,0	33 II	1000
3,80	11,3	15,2	7,7	34 III	1000
Mittelwerte					
4,22	13,7	11,7	9,5	Mittlerer Blutverlust:	
Harnmengen					
171	592	802	1062		1100 ml

TABELLE II

Harnausscheidung von totalen 17-OHCS nach Geburten mit schwerer Blutung in der Nachgeburtsperiode

Sammelperiode				Alter	
A	B	C	D	Parität	
mg/4h	m g / 2 4 h				
3,72	16,0	13,3	14,2	38	II
16,20	21,6	16,1	16,3	41	II
2,97	14,5	11,8	19,8	31	I
5,72	21,4	20,6	15,0	34	II
4,34	45,9	22,3	9,4	25	II
7,16	20,4	26,8	31,2	25	I
1,70	12,5	7,7	8,1	26	I
6,60	15,8	24,4	9,4	27	I
2,93	18,4	19,8	24,9	25	I
----	18,0	12,5	----	28	I
5,75	33,9	16,0	9,1	34	III
Mittelwerte					
5,75	21,7	17,4	15,7		
Harnmengen					
209	743	803	743		

TABELLE III

Harnausscheidung von totalen 17-OHCS nach Kaiserschnitten ("sekundäre Sektio" nach längerer Wehentätigkeit!)

Sammelperiode				Alter
A	B	C	D	
mg/4h	m g / 2 4 h			
4,64	41,7	32,9	----	44
7,61	20,4	----	----	49
6,08	10,9	21,5	20,9	24
5,69	34,6	20,3	13,3	55
7,82	40,9	30,5	30,0	50
Mittelwerte				
6,37	29,7	26,3	21,4	
Harnmengen				
94	407	655	550	

TABELLE IV

Harnausscheidung von totalen 17-OHCS nach gynäkologischen Radikaloperationen

Bei einer späten atonischen Blutung mit einem Blutverlust von etwa 2000 ml wurde ein Uterusriß nach Laparotomie operativ versorgt. Hierbei ergaben sich folgende Ausscheidungswerte:

Sammelperiode A mg/4h	B	C	D	Alter Parität	Blutverlust (ml)
	m g / 2 4 h				
----	18,2	16,5	15,9	26 III	2000

Es läßt sich hier nicht ohne weiteres entscheiden, ob die relativ hoch liegenden Werte auf den operativen Eingriff oder den starken Blutverlust zurückzuführen sind.

Für die graphische Darstellung wurden alle Einzelwerte (in den Tabellen I-IV) in mg-Ausscheidung/Std. umgerechnet. Die hieraus errechnete mittlere, stündliche Corticoidausscheidung ergibt dann folgende Werte:

	Sammelperiode O mg/h ⇒	A	B	C	D
Normale Geburten	1,28	1,53	0,56	0,40	0,35
Blutungen > 1000ml	----	1,06	0,57	0,49	0,39
Kaiserschnitte	----	1,43	0,90	0,73	0,66
Radikaloperationen	----	1,59	1,24	1,09	0,89

TABELLE V

Mittlere, stündliche Corticoidausscheidung (mg/h) bei den untersuchten Fällen

	Sammelperiode			
	A	B	C	D
Normale Geburten	279(70)	728(30)	965(40)	964(40)
Blutungen > 1000ml	171(42)	592(25)	802(33)	1062(43)
Kaiserschnitte	209(52)	743(31)	803(33)	743(31)
Radikaloperationen	94(24)	407(16)	655(27)	550(23)

TABELLE VI

Übersicht über die ausgeschiedenen Harnmengen (ml; ml/h in Klammern)

Im Vergleich zur normalen Geburt ist die ausgeschiedene Harnmenge bei den anderen Fällen nur wenig verändert.
Nach Radikaloperationen liegt sie gegenüber den anderen Fällen etwas niedriger; auch die 4h-Harnmengen nach Blutungen und Kaiserschnittoperationen sind im Vergleich zur normalen Geburt um einiges erniedrigt.

Ergebnisse der Signifikanzprüfung

Geprüft wurde die Signifikanz der Differenz zwischen den Ausscheidungsmittelwerten der vier Fallgruppen für gleiche Sammelperioden - jeweils im Vergleich zur Ausscheidung nach vaginaler Geburt. Diese Signifikanzprüfung ist in der nachfolgenden Tabelle auf S.38 mit den Zwischenergebnissen dargestellt (Formeln und Symbole siehe S.30)(Mittelwerte in mg/4h und mg/24h!).

Sammelperiode	$\bar{x} - \bar{x}'$	$s^2_{x,x'}$	s_D	t	n+n'-2	P
Normale Geburten - Blutungen >1000ml						
A	6,12-4,22	5,16	0,97	1,961	21	0,05 -0,10
B	13,3-13,7	17,49	1,845	0,217	19	0,80 -0,90
C	9,5-11,7	12,78	1,53	1,438	20	0,10 -0,20
D	8,5- 9,5	20,0	1,915	0,523	20	0,60 -0,70
Normale Geburten - Kaiserschnitte						
A	6,12-5,71	11,28	1,39	0,288	22	0,70 -0,80
B	13,3-21,7	53,1	3,014	2,761	21	0,01 -0,02 •
C	9,5-17,4	31,95	2,363	3,341	21	0,001-0,01 •
D	8,5-15,7	24,51	2,12	3,395	20	0,001-0,01 •
Normale Geburten - Radikaloperationen						
A	6,12-6,37	6,18	1,293	0,193	17	0,80 -0,90
B	13,3-29,7	57,4	4,035	4,065	15	0,001-0,01 •
C	9,5-26,3	9,89	1,815	9,26	14	0,001 •
D	8,5-21,4	13,5	2,373	5,44	13	0,001 •

TABELLE VII

Ergebnisse der Signifikanzprüfung

(• = Signifikanter Unterschied zur Stressreaktion nach vaginaler Geburt; $P < 0,05$)

Zusammenfassung

und graphische Darstellung der Ergebnisse

	Sammelperiode A	B	C	D
	mg/4h	m g / 2 4 h		
Normale Geburten	6,12	13,3	9,5	8,5
Blutungen > 1000ml	4,22	13,7	11,7	9,5
Kaiserschnitte	5,71	21,7	17,4	15,7
Radikaloperationen	6,37	29,7	26,3	21,4
- nach Umrechnung auf mg/h -				
Normale Geburten	1,53	0,56	0,40	0,35
Blutungen > 1000ml	1,06	0,57	0,49	0,39
Kaiserschnitte	1,43	0,90	0,73	0,66
Radikaloperationen	1,59	1,24	1,09	0,89
Austreibungs- und Nachgeburtsperiode (normale Geburten)	2,60 mg/136min			
(Sammelperiode 0)	(1,28 mg/h)			

TABELLE VIII

Übersicht über die mittlere Harnausscheidung von totalen 17-OHCS bei den untersuchten Fällen

(Abkürzungen für die Sammelperioden siehe S.31)

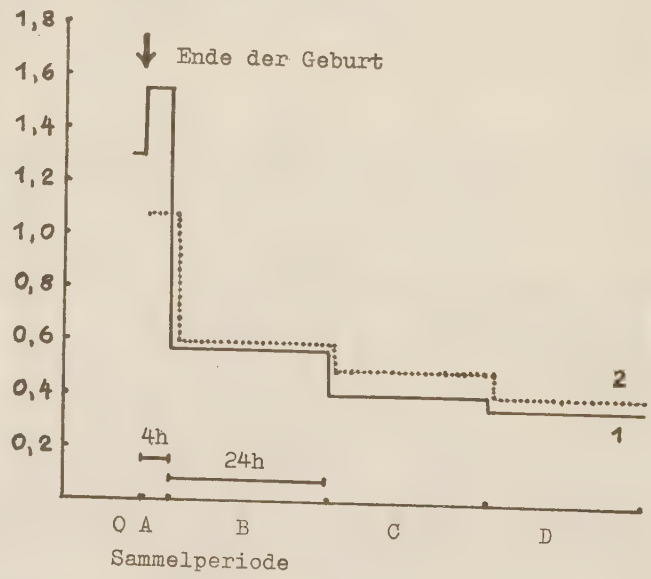


ABBILDUNG I

Die Harnausscheidung von totalen 17-OHCS (nach Few) nach normalen Geburten (Kurve 1) und nach schweren Blutungen in der Nachgeburtsperiode (Blutverlust > 1000ml)(Kurve 2).

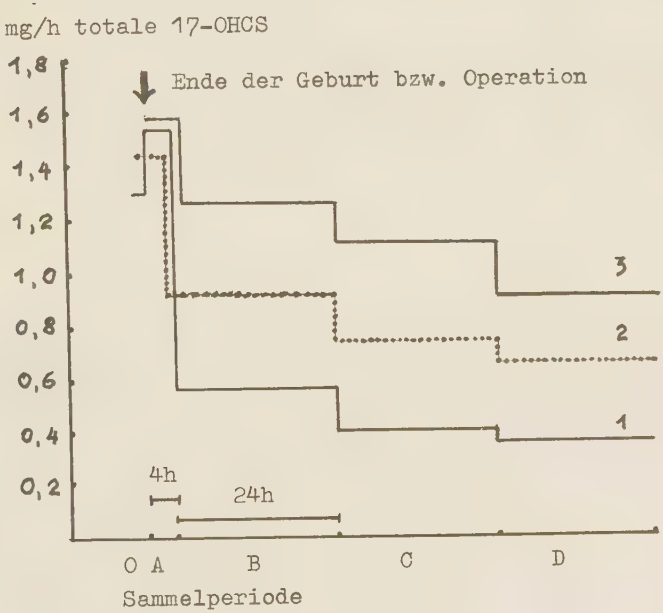


ABBILDUNG II

Die Harnausscheidung von totalen 17-OHCS (nach Few)
nach normalen Geburten (Kurve 1),
nach Kaiserschnittoperationen (Kurve 2)
und nach gynäkologischen Radikaloperationen
(Kurve 3).

Normale Geburt:

Die langsam abfallende Harnausscheidung von totalen 17-OHCS nach der normalen Geburt ist erkennbar (in Übereinstimmung mit der Literatur - siehe S.9).
Die stündlich ausgeschiedene Corticoidmenge während der Austreibungs- und Nachgeburtsphase liegt niedriger als in den nächsten vier Stunden nach der Entbindung (gegenüber den Plasmawerten nachhinkende Corticoidausscheidung - S.8/9).
(Tab. I S.32, VIII S.39; Abb. I S.40)

Geburten mit schwerer Blutung
in der Nachgeburtsperiode:

Die Harnausscheidung von totalen 17-OHCS ist in den ersten vier Stunden nach schweren Nachgeburtsblutungen etwas niedriger als nach normalen Geburten, in den folgenden drei Tagen leicht erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied läßt sich bei der begrenzten Anzahl der Untersuchungen nicht feststellen.
(Tab. II S.33, VII S.38, VIII S.39; Abb. I S.40)

Kaiserschnittoperationen
und gynäkologische Radikaloperationen:

In den ersten vier Stunden nach Kaiserschnitt- und Radikaloperationen ist die Corticoidausscheidung im Vergleich zu der nach normalen Geburten nicht wesentlich verändert, ein statistisch signifikanter Unterschied nicht festzustellen. Während der nächsten drei Tage ist sie jedoch nach beiden Operationen stark und signifikant erhöht.
(Tab. III S.34, IV S.35, VII S.38,
VIII S.39; Abb. II S.41)

DISKUSSION

In Übereinstimmung mit den eingangs zitierten Befunden nimmt die in den ersten vier postpartalen Stunden deutlich erhöhte 17-OHCS-Ausscheidung im Verlauf der nächsten drei Tage langsam ab und erreicht bald Normalwerte (Lit. S.9, S.28; Tab. I S.32, VIII S.39; Abb. I S.40).
Es liegt nahe, daß dieses Verhalten als Ausdruck des abklingenden "Geburtsstress" anzusehen ist - auch wenn Veränderungen des Glucocorticoid-Stoffwechsels und der Blutplasma-Hormonbindung, Entleerung extravasaler Hormonspeicher und Verschiebungen im Wasser-Mineral-Haushalt als Variable die postpartalen Harnwerte beeinflussen. Die aus der Literatur hervorgehenden erhöhten Plasmacorticoidwerte zum Geburtstermin im Vergleich zu den Befunden davor und danach (Lit. S.8/9) dürften jedenfalls schwerlich anders als im Sinne eines begrenzten Stressgeschehens zu interpretieren sein. Daß die NNR aber dabei keineswegs maximal stimuliert wird, geht aus den signifikant höheren 17-OHCS-Werten im Harn nach Kaiserschnitten und den noch eingreiferenden gynäkologischen Radikaloperationen hervor (Lit. S.5/6, S.9; Tab. III S.34, IV S.35, VII S.38, VIII S.39; Abb. II S.41)!

Nach den Untersuchungen von F.D. Moore kommt es in der Kompensationsphase des hämorrhagischen Schocks beim Menschen (außerhalb der Gravidität) zu keiner Stressreaktion (94). In der vorliegenden Untersuchung kann nach hämorrhagischem Schock in der Nachgeburtsperiode (bei mittlerem Blutverlust von 1100 ml und beginnender Kreislaufdekompensation) eine signifikante Stressintensivierung gegenüber der normalen Geburt anhand der hier gewählten Bestimmungsmethode ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Tab. II S.33, VII S.38, VIII S.39; Abb. II S.41).

Im Gegensatz zu den Tierversuchen von Frank et al. (49) fanden Hume und Nelson (70) bei gleicher Versuchsanordnung trotz herabgesetzter NN-Durchblutung eine deutliche Stressreaktion nach starkem Blutverlust, die durch Ersatz des intravasalen Volumens zurückgedrängt werden konnte (Lit. S.10).

Daß bei den hier durchgeführten Untersuchungen eine signifikante Stressintensivierung durch postpartalen Blutverlust (im Vergleich zur normalen Geburt) nicht nachweisbar war, läßt verschiedene Interpretationen zu:

1. Entscheidend für die Auslösung einer Stressreaktion könnte die Höhe des Blutverlustes sein. Hämorrhagien zwischen 1000 und 1600 ml - wie bei den vorliegenden Fällen mit atonischen Nachblutungen - wären demnach höchstens unterschwellig wirksam.

   Die im Vergleich zu anderen Frauen deutlich erhöhte Ausscheidung der totalen 17-OHCS bei einer Entbundenen mit einem Blutverlust von 2000 ml (siehe S.36) könnte im gleichen Sinne zu deuten sein und darauf hinweisen, daß die Schwelle, ab welcher eine Hämorrhagie zum Stressor wird, zwischen 1600 und 2000 ml Blutverlust liegt.
   Zu beweisen ist diese Annahme deshalb nicht, weil hier berücksichtigt werden muß, daß bei dieser Patientin zusätzlich eine Laparotomie zur Versorgung eines Uterusrisses durchgeführt wurde!

2. Vieles spricht dafür, daß das Stressgeschehen nicht durch den Blutverlust als solchen in Gang gebracht wird, sondern erst durch die dadurch ausgelöste Kreislaufdekompensation. Da es in unseren Fällen durch die sofort eingeleitete Infusionstherapie gar nicht erst zum Zusammenbruch der Zirkulation kam, wäre verständlich, warum die zusätzliche Stressreaktion ausblieb. Für diese Interpretation spricht die fehlende Stressreaktion im kompensierten hämorrhagischen Schock beim Menschen (94); darüberhinaus die Reduktion der Stressreaktion nach schwerem hämorrhagischen Schock bei Tieren (74) und nach operativen Eingriffen am Menschen (63) durch Ersatz des Blutvolumens.

   Hypophyse und Nebennierenrinde werden durch Hyperämie in der Schwangerschaft und in der Alarmphase des Stress-

Syndroms empfindlicher gegenüber einer Minderdurchblutung (67). Eine Schädigung der Hypophyse mit eingeschränkter Sekretionskapazität wäre aber erst bei Kreislaufdekompensation (mit "Dezentralisation") denkbar; diese Interpretation ist deshalb praktisch mit oben gegebener identisch. Spätschäden der Hypophyse nach schweren Nachgeburtsblutungen (im Sinne eines Sheehan-Syndroms) sind bekannt (22) (118)(119)(128).

3. Im Stress kommt es zu einer Förderung der Antidiurese (94), nach Operationen und im hämorrhagischen Schock bekanntlich zu einer Oligurie. Doch scheint die Nierenfunktion nicht der ausschlaggebende Faktor für die Verschleierung einer eventuell vorhandenen Stressreaktion zu sein - jedenfalls im Hinblick auf das in dieser Untersuchung gewählte Kriterium zur Erfassung der NNR-Funktion: Nach einer neueren Untersuchung ist die Ausscheidung der totalen 17-OHCS (Meth. Appleby et al. 1955) nahezu vom Urinvolumen unabhängig, bei Wasserdiurese beobachtet man nur eine geringfügige Zunahme (13).

4. Schließlich muß man sich auch fragen, ob etwa während der Blutung Plasmacorticoide in solcher Menge verlorengehen, daß die Hormonausscheidung entscheidend gemindert und eine Stressreaktion nicht erfaßbar wird.
Die geringe, augenblicklich wirksame Cortisolmenge im Blut (etwa 20 µg%) und deren Verteilungsraum im Organismus spricht eindeutig gegen diese Annahme.

5. Die Halbwertzeit von exogenem, intravenös injiziertem Cortisol (als "Maß für die Leberabbaugeschwindigkeit") soll im Kreislaufschock verlängert sein (65).
Falls Cortisol im hämorrhagischen Schock vermehrt sezerniert würde, könnte durch Verminderung der Ausscheidungsrate eine Stressreaktion verschleiert werden. Hier könnten nur Cortisolbestimmungen im Blutplasma Klarheit schaffen.

Zieht man aus diesen Überlegungen das Fazit, so kommt es nach aller Wahrscheinlichkeit bei postpartalen Blutungen nicht zur Stressintensivierung; sei es nun weil der Blutverlust bei den hier untersuchten Fällen doch noch zu gering ist, sei es weil die sofort einsetzende Auffüllung des Plasmavolumens eine Kreislaufdekompensation - als "eigentlichen Stressor" - fast immer verhindern kann.

Glucocorticoidtherapie im hämorrhagischen Schock ?

An Hand der in der Einleitung gegebenen Übersicht über die Frage der Glucocorticoidtherapie im hämorrhagischen Schock (S.11-14) soll hier unter Berücksichtigung der vorliegenden Untersuchung abschließend nochmals zu der Frage Stellung genommen werden, ob eine derartige Therapie theoretisch zu rechtfertigen ist:

Da ein mittelgradiger Blutverlust beim Menschen offenbar keine Stressreaktion hervorruft, kommt hier also die Gabe von Glucocorticoiden als Substitution sicher nicht in Betracht. Weiter gibt es bisher keinen Anhalt dafür, daß die NNR den auf sie zukommenden Erfordernissen bei einem hämorrhagischen Schock dieser Intensität nicht gewachsen wäre und eine akute NNR-Insuffizienz eintreten könnte.
Ob es allerdings im dekompensierten hämorrhagischen Schock zu einer inadäquaten Stressreaktion bis zum NNR-Versagen kommen kann, ist beim heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht zu beurteilen. Für diese Annahme sprechen bisher nur die Tierversuche von Hume und Nelson (70)(S.10).

Eine pharmakodynamische Therapie (also die Applikation sehr hoher Dosen) ist als ultima ratio allerdings für jene seltenen Fälle zu erwägen, bei denen die Auffüllung des Blutvolumens mit Hilfe von Bluttransfusionen und Plasmaersatzmitteln nicht zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse führt (Lit.S.11/12).

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob der Geburtsstress durch eine postpartale Hämorrhagie (atonische Nachblutung) intensiviert wird.

Die postpartal langsam absinkende, mittlere Glucocorticoidausscheidung nach 14 vaginalen Spontangeburten (Hinterhauptslagen) diente als Bezugsgröße. Ihr wurde die mittlere Ausscheidung nach 11 schweren atonischen Nachgeburtsblutungen (mittlerer Blutverlust: 1100 ml) gegenübergestellt und zum Vergleich 11 Kaiserschnittoperationen und 5 gynäkologische Radikaloperationen herangezogen. Kontrolliert wurde die Exkretion der totalen 17-Hydroxycorticosteroide (Methode nach Few)(46) jeweils über einen Zeitraum von 76 Stunden und in vier Einzelbestimmungen unterteilt.

Erwartungsgemäß zeigte sich nach Kaiserschnitten und Radikaloperationen eine signifikant höhere Exkretion im Vergleich zu den Verhältnissen nach der normalen Entbindung. Die größere Stressreaktion nach Kaiserschnittoperationen beweist, daß die Geburtsbelastung die Funktionsreserve der NNR nur begrenzt aktiviert.

Nach mittelgradigem Blutverlust durch Uterusatonie in der Nachgeburtsperiode wurde dagegen keine signifikante Stressintensivierung gefunden.

Als Erklärung für das Ausbleiben der Stressintensivierung bei einem hämorrhagischen Schock mit lerer Intensität ist am wahrscheinlichsten, daß die Kreislaufdekompensation im Grunde genommen der "eigentliche Stressor" ist. Der Zusammenbruch des Kreislaufs und eine möglicherweise dann eintretende NNR-Aktivierung wurde aber bei den untersuchten Fällen

durch sofort einsetzende Auffüllung des intravasalen Volumens verhindert.

Weitere Faktoren, welche eine Stressintensivierung verschleiern könnten, werden diskutiert - ihre Bedeutung scheint weit geringer zu sein: Verlust von Plasmacorticoiden während der Blutung, Halbwertzeitverlängerung von Cortisol im "Stress" und Einfluß der Nierenfunktion.

Für eine Substitution von Glucocorticoiden im hämorrhagischen Schock gibt es keine rationale Begründung, da hier beim Menschen bisher weder eine Stressreaktion noch ein NNR-Versagen nachgewiesen werden konnte; eine pharmakodynamische Glucocorticoidtherapie kann in Anbetracht der Blutdrucksteigerung in hoher Dosierung dann als berechtigt angesehen werden, wenn trotz mengenmäßig ausreichendem Volumenersatz keine Kreislaufstabilisierung zu erzielen ist.

LITERATURÜBERSICHT

1 Appleby J.L., G.Gibson, J.K.Norymberski, R.D.Stubbs
Biochem.J. 60, 453 (1955)

2 Appleby J.L., J.K.Norymberski
The urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in human pregnancy
J.End. 15, 310 (1957)

3 Assali N.S.
Adrenal function in pregnancy
Ber.ges.Gyn.Geb. 61, 61 (1957)
(West.J.Surg. etc. Los Angeles 64,567,1956)

4 Assali N.S., J.B.Garst, J.Voskian
Blood-levels of 17-hydroxycorticosteroids in normal and toxemic pregnancies
J.Lab.Clin.Med. Vol.46, No.3, 385 (1955)

5 Bartolomei G., A.Onnis
Die Nebenniere in den pathologischen Schwangerschaften (Histomorphologie und -chemie)
Ber.ges.Gyn.Geb. 60, 343 (1956/57)
(Att.ostretr.ginecol. 1, 63, 1955)

6 Bayliss R.I.S., J.C.Browne, B.P.Round, A.W.Steinbeck
Plasma-17-hydroxycorticosteroids in pregnancy
The Lancet 8, 62 (1955)

7 Bernstein A., J.Berger
Der Einfluß der Geburt auf die 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma
Gynäkologia 142, 314 (1956)

8 Bertrand J., R.Gilly, B.Loras
Ein Beitrag zum Studium der Änderung der Plasmakonzentration freier und konjugierter Formen der 17-Hydroxycorticoide während der Niederkunft und unter dem Einfluß von Oestrogenen beim Kind
Ber.ges.Gyn.Geb. 80, 83 (1961)
(Ann.Endocrin. Paris 22,438,1961)

9 Bianchi M.
Wert der Nebennierenfunktionsprüfungen in der Gynäkologie
Ber.ges.Gyn.Geb. 48, 19 (1953)
(Minerva ginecol. Torino 4,37,1952)

10 Birke G., C.A.Gemzell, L.O.Plantin, H.Robbe
Der Plasmaspiegel der 17-Hydroxycorticosteroide und seine Beziehung zur Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn in der normalen Schwangerschaft
Acta end. 27, 389 (1958)

11 Bock K.D.
Der Schock - Pathogenese und Therapie
Intern.Symp.Stockholm 1961 unter Leitung von U.S. von Euler
S. 169-179 180-189 209-217 240-246 259-264 398-413
Verl. Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

12 Booth M., P.F.Dixon, C.H.Gray, J.M.Greenaway, N.J.Holness
Protein binding of cortisol in health and in pregnancy
J.End. 23, 25 (1961)

13 Borth R., H.Breuer, D.Güttgemann
Urinvolumen und Ausscheidung von Hydroxycorticosteroiden während experimenteller Änderung der Flüssigkeitsaufnahme
Zschr.klin.Chem.klin.Biochem. 6, 6 (1958)

14 Botella-Llusiá L.
Schwangerschaft und Geburt als "Stress-Agentien"
Ber.ges.Gyn.Geb. 64, 272 (1958)
(Sinopsis obstetr.-ginecol.4,453,1957)

15 Bradley E.M., Ch.Waterhouse
Effect of estrogen administration on extravascular cortisol
J.clin.End.Metab. 26, 705 (1966)

16 Braga A.
Die Harnausscheidung der Corticosteroide und 17-Ketosteroide in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
Ber.ges.Gyn.Geb. 53, 101 (1954)
(Ann.Ostetr. 74,651,1959)

17 Bret A.J., P.Coiffard, Crimail
Die Ausscheidung der Corticoide im Harn im Verlauf der Schwangerschaft
Ber.ges.Gyn.Geb. 78, 182 (1962)
(Rev.franç.gynéc. 55,669,1960)

18 Bro-Rasmussen F., O.Buus, F.Lundwall, D.Trolle
Variations in plasma cortisol during pregnancy, delivery and the puerperium
Acta end. 40, 571 (1962)

19 Bro-Rasmussen F., O.Buus, D.Trolle
Ratio cortison/cortisol in mother and infant at birth
Acta end. 40, 579 (1962)

20 Bryans F.E., A.Belither
17-Hydroxycorticosteroid levels in pregnancy
Amer.J.Obstetr.Gynec. 82, 52 (1961)

21 Buus O., F.Bro-Rasmussen, S.Schacht, D.Trolle
Die Plasmacorticoide während der Entbindung und der Neugeborenenperiode
Acta end.gynec.scand. Vol.42, No.6, 92 (1963)
Ber.ges.Gyn.Geb. 80, 52 (1963)

22 Castrén O., J.L.Kalliomäki, A.Pekkarinen, S.Ruponen, R.Soiva
Die ACTH-Reserve des vorderen Hypophysenlappens nach schwerer Postpartum-Blutung
Ber.ges.Gyn.Geb. 84, 17 (1964)

23 Christy N.P., E.Z.Wallace, J.W.Jailer
The effect of intravenously-administered ACTH on plasma 17.21-Dihydroxy-20-ketosteroids in normal individuals and in patients with disorders of the adrenal cortex
J.clin.Invest. 34, 899 (1955)

24 Christy N.P., E.Z.Wallace, W.E.L.Gordon, J.W.Jailer
On the rate of hydrocortisone clearance of plasma in pregnant women and in patients with Laennecs cirrhosis
J.clin.Invest. 38, 299 (1959)

25 Cohen M., M.Stiefel, W.J.Reddy, J.C.Laidlaw
The sekretion and disposition of cortisol during pregnancy
J.clin.End.Metab. 18, 1076 (1958)

26 Cope C.L., E.Black
The hydrocortisone produktion in late pregnancy
J.Obstetr.Gynec.Brit.Emp. 66, 404 (1959)

27 Csillag M., L.Székely
Der Plasmacorticoidspiegel bei verschiedenen Entbindungsbelastungen
Sonderdruck:
Budapest/Universitätsfrauenklinik Zoltaú 1964

28 Dässler C.G., H.Kyank
Die Ausscheidung der freien und konjugierten Porter-Silber-Chromogene in der normalen Schwangerschaft
Gynäkologia 155, 175 (1963)

29 Dässler C.G., W.Straube
Die Glucocorticoidausscheidung post partum nach normaler Schwangerschaft und nach Präeklampsie
Zbl.Gyn. 17, 561 (1965)

30 Damiani N.
Die Ausscheidung von reduzierenden Corticoiden bei geburtshilflichem und gynäkologischem Stress
Ber.ges.Gyn.Geb. 48, 273 (1953)
(Quadr.clin.Ostetr. 7, 1, 1952)

31 Daughaday W.M.
Binding of corticosteroids by plasmaproteins
J.clin.Invest. 35, 1428+1434 (1956)
J.clin.Invest. 37, 511+ 519 (1958)

32 Daughaday W.M.
Corticosteroid binding by a plasma alpha globulin
J.clin.Invest. 36, 164 (1957)

33 Del-Sol J.R., J.González-Merlo
Der Thorntest bei Schwangerschaft und Geburt
Ber.ges.Gyn.Geb. 49, 394 (1953)
(Acta ginecol. Madrid 3,353,1952)

34 Diczfalusy E., L.O.Plantin, G.Birke, S.C.Ingall, J.K.Norymberski
The quality of sodium bismuthate as a factor affecting the determination of urinary 17-hydroxycorticosteroids
Acta end. 27, 275 (1958)

35 Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 1955
S. 28 34-35; Tab.S. 26

36 Doe R.P., H.H.Zinnemann, E.B.Flink, R.A.Ulstrom
Signifikance of the concentration of nonprotein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushings syndrome, pregnancy and during estrogen therapy
J.clin.End.Metab. 20, 1484 (1960)

37 Dörner G., F.Stahl
Die diagnostische Bedeutung einer einfachen fluorometrischen Routinemethode zur Bestimmung der Nebennierenrindenfunktion
Dtsch.med.Wschr. 43, 1917 (1965)

38 Dunkelmann S.S., B.Fairhurst, J.Plager, Ch.Waterhouse
Cortisol metabolism in obesity
J.clin.End.Metab. 24, 832 (1964)

39 Elert R.
Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde in ihren Beziehungen zu Zyklus, Gravidität und Gestosen
Arch.Gyn. 183, 48 (1953)
Ber.ges.Gyn.Geb. 51, 344 (1954)

40 Elert R.
Die Nebennierenrindenfunktion in der normalen und pathologischen Schwangerschaft
(Ned.T.Verlosk. 63, 57, 1966)
Ber.ges.Gyn.Geb. 85, 59 (1966)

41 Elman R., T.E.Weichselbaum, J.C.Moncrief, H.W.Margraf
Adrenocortical steroids following elective operations
Arch.Surg. 71, 697 (1955)

42 Espiner E.A.
Urinary cortisol exkretion in stress situations and in patients with Cushings syndrome
J.End. 35, 29 (1966)

43 Estabrooks R.A., L.J.Marks, J.C.Lonergan, J.F.Murtaugh, V.E.Strobl
The effect of surgical operation on the adrenocortical response to ACTH
Ann.Surg. 150, 941 (1959)

44 Estep H.L., D.L.Litchfield, J.P.Taylor, H.St.G.Tucker
Acute effect of traumatic stress on cortisol metabolism in man
J.clin.End.Metab. 26, 513 (1966)

45 Eufinger H.
Die Behandlung des Schocks in der Chirurgie
Med.Welt I, 761 (1963)

46 Few J.D.
A method for the analysis of urinary 17-hydroxy-corticosteroids
J.End. 22, 31-46 (1961)

47 Franckson C., C.A.Gemzell
Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids in surgery and allied conditions
Acta chir.scand. 106, 24 (1953)

48 Franckson C., C.A.Gemzell, U.S. von Euler
Cortical and medullary activity in surgical and allied conditions
J.clin.End.Metab. 14, 608 (1954)

49 Frank H.A., E.D.Frank, H.Korman, I.A.Macchi, O.Hechter
Corticosteroid output and adrenal blood flow during hemorrhagic shock in the dog
Am.J.Phys. 182, 24 (1955)

50 Frank H.A., S.Jakob, H.A.E.Weitzel, L.Reiner, R.Cohen, J.Fine
Effect of ACTH and cortisone in experimental hemorrhagic shock
Am.J.Phys. 180, 286 (1955)

51 Gemzell C.A.
Blood-levels of 17-hydroxycorticosteroids in normal pregnancy
J.clin.End.Metab. 13, 898 (1953)

52 Gemzell C.A.
Variations in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids in mother and infant following parturition
Acta end. 17, 100 (1954)

53 Gemzell C.A., H.Robbe, G.Ström
Cortical and medullary activity in normal labour
Acta end. 23, 158 (1956)

54 Goldberg J., H.Lewenthal, J.Gottfried, N.Ben-Aderet
11-Hydroxycorticosteroids in plasma in normal pregnancies and in cases of fetal death and missed abortion
Am.J.Obstetr.Gynec. Vol.95, No.7, 892 (1966)

55 Graeff H., H.Bach
Der Geburtsschock
in H.Schwalm/G.Döderlein: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bd.IV, S.75-120 (1965)
Verl. Urban/Schwarzenberg (München-Berlin)

56 Grant S.D., F.C.Pavlatos, P.H.Forsham
Effect of estrogen therapy on cortisol metabolism
J.clin.End.Metab. 25, 1057 (1965)

57 Grubb D.J., F.Holmes, M.G.Pearson, J.Syme
Adrenocortical insufficiency associated with post-partum-hemorrhage
Ber.ges.Gyn.Geb. 74, 205 (1961)
(J.Obstetr.Gynec.Brit.Emp. 67, 572, 1960)
Exerpta med. (Obstetr.Gyn.) X, Vol.14, No.2149 (1961)

58 Hammerstein J. - Pers. Mitteilungen 1967/68

59 Hardy J.D., E.M.Richardson, F.C.Dohan
The urinary excretion of corticoids and 17-ketosteroids following maior operations
Surg.Gyn.Obstetr. 96, 448 (1959)

60 Hartenbach W.
Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung
Münch.med.Wschr. 98, 433 (1956)

61 Hartenbach W.
Schäden und Gefahren des Cortisons in der Chirurgie
Ärztl.Prax. 14, 364 (1962)

62 Hartenbach W.
Erste Hilfe - mit oder ohne Cortisonderivate
Anaesth. 11, 385 (1962)

63 Hartenbach W.
Posttraumatische und postoperative Cortisolausscheidung
in "Aldosteron": 9.Symp.dt.Ges.End. Wiesbaden-Mannheim
1962 (S.93)(Verl.Thieme/Stuttgart 1963)

64 Helmreich H.L., D.Jenkins, H.Swan
The adrenocortical response to surgery
Surg. 41, 895 (1957)

65 Heni F. - Nebenniere
in H.Schwalm/G.Döderlein: Klinik der Frauenheilkunde
und Geburtshilfe Bd.VII, S.41 (1967)
Verl. Urban/Schwarzenberg (München-Berlin)

66 Hickler R.B., G.R.Thompson, L.M.Fox, J.T.Hamlin
Successful treatment of orthostatic hypotension with
9α-fluorohydrocortisone
(New Engl.J.Med. 261, 708, 1959) entnommen aus (145)!

67 Hohlweg W., G.Reiffenstuhl
Über die hormonelle Steuerung der Durchblutung hormon-
abhängiger Organe
Wiener klin.Wschr. 41, 263 (1966)

68 Howard J.M., M.E. DeBakey
The treatment of hemorrhagic shock with cortisone and
vitamine B_{12}
Surg. 30, 161 (1951)

69 Hübener H.J., W.H.Staib
Biochemie der Nebennierenrindenhormone
S. 36-39 40-42 61-68 69f. 75/76 93/94 98 108ff. 117/8
174ff. 188ff.
Verl. Thieme (Stuttgart) 1965

70 Hume D.M., D.J.Nelson
Adrenocortical function in surgical shock
Surg.Forum, Am.Coll.Surgeons (W.B.Saunders)
S. 568 (1954); entnommen aus (49)(80)(94)!

71 Hume D.M., C.C.Bell, F.Bartter
Direct measurement of adrenal sekretion during operative
trauma and convalescence
Surg. 52, 154 (1962)

72 Jailer J.W., N.P.Christy, D.Longson, E.Z.Wallace, W.E.L.Gordon
Further observations on adrenal cortical function during pregnancy
Am.J.Obstetr.Gynec. Vol.78, No. 1, 1 (1959)

73 Jaimes V.H.T., E.Caie
Determination of urinary 17-hydroxycorticosteroids and their relation to cortisol sekretion
J.clin.End.Metab. 24, 180 (1964)

74 Kaiser H.
Cortisonderivate in Klinik und Praxis
Verl. Thieme (Stuttgart)(1965) - S. 14+96

75 Klein R., C.Papadatos, J.Fortunato, C.Byers
Acid-hydrolysable corticoids of serum
J.clin.End.Metab. 15, 215 (1955)

76 Knapp R.W., J.M.Howard
Studies of the effect of hydrocortisone on irreversible hemorrhagic shock in the dog
Surg. 42, 919 (1957)

77 Kopetz K., P.Eymer, K.Schwartz
Über die Wirkung von Oestriol auf die Cortisolsekretion der Nebennierenrinde
Klin.Wschr. 44, 19 (1966)

78 Kurland G.S., A.S.Freedberg
The potentiating effect of ACTH and of cortisone on pressor response to intravenous infusion of L-norepinephrine
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 78, 28 (1951)

79 Layne D.S., C.J.Meyer, P.S.Vaishwaner, G.Pincus
The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and in steroid treated women
J.clin.End.Metab. 22, 107 (1962)

80 LeFemine A.A., L.J.Marks, J.G.Tyler, L.H.Leftin, M.P.Leonard, D.V.Baker
The adrenocortical response in surgical patients
Ann.Surg. 146, 26 (1957)

81 Lima O.R., E.Linhares
Die Corticoide im Urin bei normaler Schwangerschaft
Ber.ges.Gyn.Geb. 61, 60 (1957)
(Ann.brasil.ginecol. 21, 11, 1956)

82 López-Fernández R.J., E.Marin-Acosta
Die normale Geburt als Stress
Ber.ges.Gyn.Geb. 61, 153 (1957)
(Acta ginecol. Madrid 7,353,1956)

83 Mariani G.C.
Der Thorntest bei Operationen am weiblichen Genitalapparat
Ber.ges.Gyn.Geb. 48, 171 (1953)

84 Markley K., H.Bocanegra, E.Ego-Aguirre, M.Chiappori, G.Morales
Adrenocortical function after maior surgical operations and thermal trauma in man
Surg. 47, 389 (1960)

85 Marks L.J., A.Leaf, K. van Loon
The relationsship of the renal excretion of adrenal corticoids to variation of renal hemodynamics
J.clin.Invest. 32, 813 (1953)

86 Marks L.J., G.R.Friedman, F.J.Duncan, B.Karger
Effect of estrogen administration on cortisol metabolism in man
J.Lab.Clin.Med. 57, 47 (1961)

87 Martin J.D., I.H.Mills
Über Auswirkungen der Schwangerschaft auf den Steroidstoffwechsel der Nebennierenrinde
Ber.ges.Gyn.Geb. 65, 69 (1958)
Clin.Science 217, 137 (1958)

88 Mattingly D., Ch.Tyler
Plasma-11-hydroxycorticoid-levels in surgical stress
Proc.Roy.Soc.Med. Vol.58, No.12, 1010 (1965)

89 Metcalf M.G.
A rapid method for measuring 17-hydroxycorticosteroids in urine
J.End. 26, 415 (1963)

90 Migeon C.J., H.Prystowski, M.M.Grumbach, M.C.Byron
Plazental passage of 17-hydroxycorticosteroids: Comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of ACTH and hydrocortisone administration
J.clin.Invest. 35, 488 (1956)

91 Migeon C.J., A.A.Sandberg, E.L.Bliss, A.R.Keller
Nonconjugated adrenocortical steroids in human plasma: Comparison of the Nelson and Samuels method with paper chromatographic techniques
J.clin.End.Metab. 16, 253 (1956)

92 Migeon C.J., J.Bertrand, P.E.Wall
Physiological disposition of $4C_{14}$-cortisol during pregnancy
J.clin.Invest. 36, 1350 (1957)

93 Mills I.H., H.P.Schedl, P.S.Chen, F.C.Bartter
The effect of estrogen treatment on the metabolism and protein binding of hydrocortisone
J.clin.End.Metab. 20, 515 (1960)

94 Moore F.D.
Endocrine changes after anaesthesia, surgery and unanesthetized trauma in man
Rec.Progr.Horm.Res. XIII, S.511ff. (1957)

95 De Moor P., R.Verberckmors, W.Heyns
Unbound plasma cortisol as measured by ultrafiltration in vivo: Effect of estrogen treatment
J.clin.End.Metab. 28, 313 (1968)

96 Mosler W.
Zur Therapie beim geburtshilflichen Schock
Zbl.Gyn. 84, 1254 (1962)

97 Mounier-Kuhn A., R.Martin, M.J.Rondelet
Über die intravenöse Cortisonbehandlung im Stadium des Schocks in der Chirurgie
Ber.ges.Gyn.Geb. 76, 231 (1961)

98 Murray J.O.S., L.J.Marks, F.V.Colombs, B.Josephs, J.H.Leftin, M.P.Leonard
The effect of surgical operation on the plasma clearance of infused cortisol
Ann.Surg. 148, 951 (1950)

99 Niesert W.
Blutungen in der Schwangerschaft und unter der Geburt in H.Schwalm/G.Döderlein: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bd.II, S.158 (1964)
Verl. Urban/Schwarzenberg (München/Berlin)

100 Norymberski J.K., R.D.Stubbs, M.F.West
The Lancet 264, 1276 (1953)

101 Özhay T.
Untersuchungen über die Funktion der Nebennierenrinde vor der Geburt und im frühen Wochenbett
Zbl.Gyn. 77, 372 (1955)
Ber.ges.Gyn.Geb. 56, 80 (1955)

102 Pekkarinen A., L.Rauramo, B.Thomasson
On free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids and its diurnal rhythm in plasma in normal and toxemic pregnancies
Acta end. Vol.42, Suppl.75, S.1 (1962)

103 Peterson R.E., G.Nokes, P.S.Chen, R.L.Black
Estrogens and adrenocortical function in man
J.clin.End.Metab. 20, 495 (1960)

104 Pisanty J., L.E.Todd
Die Wirkung des wasserlöslichen Prednisolons beim Schockzustand
Ber.ges.Gyn.Geb. 71, 5 (1960)

105 Plager J.E., K.G.Schmidt, W.J.Staubitz
Increased unbound cortisol in plasma of estrogen treated subjects
J.clin.Invest. 43, 1066 (1964)

106 Reece M.W., K.M.Edwards, K.P.Jepson
Adrenocortical response to surgery
Surg. 42, 669 (1957)

107 Reis D.J.
Potentiation of the vasoconstrictor action of topical norepinephrine on the human bulbar conjunctival vessels after topical application of certain adrenocortical hormones
J.clin.End.Metab. 20, 446 (1960)

108 Robertson M.E., M.Stiefel, J.C.Laidlaw
Der Einfluß von Oestrogenen auf die Sekretion, Verteilung und biologische Aktivität von Cortisol
J.clin.End.Metab. 19, 1381 (1959)

109 Robinson H.J., W.G.Bernhard, H.Grubin, H.Wanner, G.W.Sewekow, R.W.Silber
17.21-Dihydroxy-20-ketosteroids in plasma during and after pregnancy
J.clin.End.Metab. 15, 317 (1955)

110 Robson H.N., J.J.R.Duthie
Capillary resistence and adrenocortical activity
Brit.med.J. I, 971 (1950)

111 Rutherford E.R., D.H.Nelson
Determination of urinary 17-ketogenic steroids by means of sodium metaperiodate oxidation
J.clin.End.Metab. 23, 533 (1963)

112 Salvatierra V., E.Navarro
Die Nebennierenrindeneosinopenie während der Schwangerschaft
Ber.ges.Gyn.Geb. 57, 86 (1956)
(Cir.Ginecol.Urol. 9, 29, 1955)

113 Sandberg A.A., K.Eik-Nes, C.T.Samuels, F.H.Tyler
The effect of surgery on the blood levels and metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in man
J.clin.Invest. 33, 1509 (1954)

114 Sandberg A.A., W.R.Slaunwhite
Transcortin:
A corticosteroid binding protein of plasma.
Levels in various conditions and the effect of estrogens
J.clin.Invest. 38, 1290 (1959)

115 Sandberg A.A., M.Woodruff, H.Rosenthal, S.Nienhouse, W.R.Slaunwhite
Transcortin:
A corticosteroid binding protein of plasma.
Half-life in normal and estrogen treated subjects
J.clin.Invest. 43, 461 (1964)

116 Scharf H.
Erfahrungen bei der Behandlung des Schock-Kollaps-Syndroms mit Dexamethason und Cortison-Depot
Zbl.ges.Chir.Grenzgeb. 87, 588 (1962)

117 Schedl H.P., P.S.Chen, G.Greene, D.Redd
The renal clearance of plasma cortisol
J.clin.End.Metab. 19, 1223 (1959)

118 Schneeberg N.G., W.H.Perloff, C.B.Vieillard, S.L.Israel
An endocrine study of the survivors of postpartum hemorrhage and shock (preliminary report)
Obstetr.Gynecol. Vol.1, No.2, 156 (1953)

119 Schneeberg N.G., W.H.Perloff, S.L.Israel
Die Häufigkeit von unerwartetem "Sheehan-Syndrom". Hypophyseninsuffizienz nach Postpartum-Blutung oder Schock (klinische und Laboratoriumsuntersuchungen)
J.Am.Med.Ass. 172, 20 (1960)

120 Schüller E.
Corticosteroidausscheidung in der normalen Gravidität
Acta end. 25, 345 (1957)

121 Schwartz K., K.Kopetz
Die Wirkung von Oestron und Oestriol auf die freien 17-Hydroxycorticosteroide im Blutplasma
Klin.Wschr. 38, 355 (1960)

122 Seal U.S., R.P.Doe
Corticosteroid-binding globulin: Isolation from plasma of diethylstilbestrol-treated men
J.Biol.Chem. IV, 237, No.10, 3136 (1962)

123 Selye H.
Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom
Verl. Thieme (Stuttgart)(1953)

124 Selye H.
Dreizig Jahre Stressforschung. Landarzt 10, 437 (1967)

125 Shearman R.P.
Akute Nebennierenrindeninsuffizienz in Geburtshilfe und Gynäkologie
Ber.ges.Gyn.Geb. 61, 283 (1957)

126 Slaunwhite W.R., A.A.Sandberg
Transcortin:
A corticosteroid binding protein of plasma
J.clin.Invest. 38, 384 (1959)

127 Snedecor G.W.
Statistical methods
Ames/Iowa: Iowa State Coll. Press 1955;
zit. bei Diczfalusy et al. 1959; entn. aus
Hammerstein J. - Arch.Gyn. 196, 504 (1962)

128 Soiva K., O.Castrén, J.L.Pekkarinen, S.Ruponen
Über die adrenocorticotrope Reserve des Hypophysenvorderlappens nach schweren Geburtsblutungen
Geb.Frauenh. 22, 1245 (1962)

129 Stämmler H.J.
Die Corticoidausscheidung gesunder Frauen
Arch.Gyn. 182, 506 (1953)

130 Stämmler H.J.
Über die Funktion der fetalen und Neugeborenen-Nebennierenrinde
Arch.Gyn. 182, 521 (1953)

131 Stark G.
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortisol und Cortison bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen und pathologischen Gravidität
Arch.Gyn. 192, 519 (1960)

132 Steenburg R.W., F.D.Moore, M.R.Ball, G.M.Wilson, J.A.Myrden
The urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids and associated metabolic changes in cases of soft tissue trauma of varying severity and in bone trauma
Ann.Surg. 141, 145 (1955)

133 Steenburg R.W., W.F.Ganony
Observations on the influence of extraadrenal factors on circulating 17-hydroxycorticoids in the surgically stressed, adrenalektomized animal
Surg. 38, 92 (1955)

134 Steenburg R.W., R.Lennihan, F.D.Moore
On free blood 17-hydroxycorticoids in surgical patients, their relation to urine steroids, metabolism and convalescence
Ann.Surg. 143, 180 (1956)

135 Steinbeck A.W., H.Theile
Urinary steroids during pregnancy
Acta end. 40, 123 (1962)

136 Steinbeck A.W., H.Theile
Urinary steroids in pregnant women before and after corticotrophin
Acta end. 36, 479 (1961)

137 Sturm A.
Grundbegriffe der inneren Medizin
Verl. Gustav Fischer 1968

138 Taliaferro I., T.Cohey, L.Leone
Effect of diethylstilbestrol on plasma 17-hydroxy-corticoid-levels in humans
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 92, 742 (1956)

139 Thomas B.S.
Comparison between sodium metaperiodate and sodium bismuthate methods for the determination of urinary 17-ketogenic steroids
J.clin.End.Metab. 25, 710 (1963)

140 Tyler F.H., A.A.Sandberg, K.Eik-Nes
Adrenocortical reserve and its relation to stress
J.clin.Invest. 32, 608 (1953)

141 Tyler F.H., C.D.Schmidt, K.Eik-Nes, H.Brown, L.T.Samuels
The role of the liver and the adrenals in producing elevated plasma-17-hydroxycorticoids in surgery
J.clin.Invest. 33, 1517 (1954)

142 Venning E.H.
Adrenal function in pregnancy
End. 39, 203 (1946)

143 Wallace E.Z., H.J.Silverberg, A.C.Carter
Effect of ethinyl estradiol on plasma 17-hydroxycorti-coids, ACTH-responsiveness and hydrocortisone clearance in man
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 95, 805 (1957)

144 Wallace E.Z., A.C.Carter
Studies on the mechanism of the plasma 17-hydroxycorti-coid-elevation induced in man by estrogens
J.clin.Invest. 39, 601 (1960)

145 Weil M.H.
The cardiovascular effects of corticosteroids
Circulation 25, 718 (1962)

146 Weissbecker L.
Klinik der Nebenniereninsuffizienz und ihre Grundlagen
Verl. Enke (Stuttgart)(1954) S.215ff.

147 Whiteley H.J., H.B.Stoner
The effect of pregnancy on the human adrenal cortex
J.End. 14, 325 (1957)
Ber.ges.Gyn.Geb. 61, 284 (1957)

148 Wille P.
Der geburtshilfliche Schock - ein pathogenetisches Problem
Arch.Gyn. 192, 601 (1960) S.618/9

149 Wilson H., M.B.Lipsett
Use of periodate oxidation in the clinical analysis of urine corticoids
Analyt.Biochem. 5, 217 (1963)

DANK

Herrn Prof.Dr.J.Hammerstein möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und verständnisvolle Hilfe herzlichst danken, Herrn Prof.Dr.H.Lax für sein Interesse und die Erlaubnis, die Untersuchung an der von ihm geleiteten Klinik durchzuführen. Assistentinnen des Hormonlaboratoriums, Hebammen und Stationsschwestern waren gern zur Mithilfe bereit. Ihnen allen bin ich zu Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Am 1. September 1943 wurde ich als Sohn des Gärtnermeisters Heinz Dottke (* 23.11.1912) und seiner Ehefrau, der Verkäuferin Liselotte Dottke (geb. Weisse) in Berlin-Spandau geboren. 1945 siedelten meine Eltern von Elsgrund-Döberitz (Mark Brandenburg) nach Berlin-Staaken über.
Nach sechsjähriger Grundschulausbildung 1949-55 besuchte ich 1955-62 das Kant-Gymnasium in Berlin-Spandau, am 8. März 1962 legte ich dort die Reifeprüfung ab.
1962-68 studierte ich Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, die ärztliche Prüfung bestand ich am 23. Februar 1968.
Seit Juli 1968 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Inneren Medizin, der Frauenheilkunde und der Chirurgie an Städtischen Krankenhäusern in Berlin; seit Mai 1970 bin ich als gynäkologischer Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Sinsheim/Elsenz bei Heidelberg tätig.

Rolf-Bernhard Dottke

1 Berlin 20, Springerzeile 49
z.Zt. Kreiskrankenhaus 6920 Sinsheim/Elsenz
Geburtshilflich-gynäkologische Abteilung

ANHANG

Registriernummern und Zeitschriftenabkürzungen nach den „World Medical Periodicals" der „World Medical Association" (Stand 1968)

47 Acta chir. scand.
58 Acta endocr. (Kbh.)
68 Acta ginec. (Madr.)
236 Ärztl. Prax.
304 Amer. J. Obstet. Gynec.
317 Amer. J. Physiol.
340 Anaesthesist
343 An. brasil. Ginéc.
448 Analyt. Biochem.
490 Ann. Endocr. (Paris)
562 Ann. Ostet. Ginec.
592 Ann. Surg.
682 Arch. Gynäk.
782 Arch. Surg.
1029 Attual. Ostet. Ginec
1085 Ber. ges. Gynäk. Geburtsh.
1114 Biochem. J.
1403 Brit. med. J.
1772 Circulation
1778 Cirug. Ginec. Urol.
1821 Clin. Sci.
1966 Dtsch. med. Wschr.
2045 Endocrinology
2099 Exerpta med. (Amst.) Sect. X
2272 Geburtsh. u. Frauenheilk.
2363 Gynaecologia (Basel)
2717 J. Amer. med. Ass.
2752 J. biol. Chem.
2774 J. clin. Endocr.
2777 J. clin. Invest.
2806 J. Endocr.
2869 J. Lab. clin. Med.
2938 J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.
3079 Klin. Wschr.
3132 Lancet
3133 Landarzt
3396 Med. Welt (Stuttg.)
3459 Minerva ginec.
3539 Münch. med. Wschr.
3582 Ned. T. Verlosk.
3612 New Engl. J. Med.
3741 Obstet. and Gynec
4075 Proc. roy. Soc. Med.
4077 Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)
4181 Quadr. Clin. ostet. ginec.
4261 Recent Progr. Hormone Res.
4732 Rev. franc. Gynéc.
5044 Sinops. obstét. -ginec.
5163 Surgery
5164 Surg. Gynec. Obstet.
5537 West. J. Surg.
5548 Wien. klin. Wschr.
5681 Zbl. Gynäk.
5692 Zentr. -org. ges. Chir.
6467 Z. klin. Chem.